

Apoana Gomes Flori

**Avaliação do implante valvar aórtico transcater com a prótese
Inovare Proseal ® pela tomografia computadorizada de múltiplos
detectores.**

São Paulo

2019

Apoana Gomes Flori

**Avaliação do implante valvar aórtico transcater com a prótese
Inovare Proseal ® pela tomografia computadorizada de múltiplos
detectores.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal
de São Paulo, programa de Pós-Graduação em
Cardiologia para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde

São Paulo

2019

Apoana Gomes Flori

**Avaliação do implante valvar aórtico transcater com a prótese
Inovare Proseal ® pela tomografia computadorizada de múltiplos
detectores.**

Orientador: Prof. Dr. Diego Felipe Gaia dos Santos

Co-Orientador: Prof. Dr. José Honório de Almeida

Palma da Fonseca

São Paulo

2019

**AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR
QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE
ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

1.

Flori, Apoana Gomes

**Avaliação do implante valvar aórtico transcatheter com a
prótese Inovare Proseal ® pela tomografia computadorizada
de múltiplos detectores** / Apoana Gomes Flori; Orientador:
Prof. Dr. Diego Felipe Gaia dos Santos. - São Paulo 2019.

121 f.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo.
Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação
em Cardiologia.

Título em inglês: Inovare Proseal transcatheter aortic
valve implantation: Evaluation using multidetector
computed tomography.

1. Valva aórtica 2. Implante de prótese de valva
cardíaca. 3. Tomografia computadorizada 4. Transcateter

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

MESTRADO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento:

Profa. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Apoana Gomes Flori

**Avaliação do implante valvar aórtico transcater com a prótese Inovare
Proseal ® pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores.**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Keller Saadi

Prof. Dr. Luiz Fernando Kubrusly

Prof. Dr. Adriano Mendes Caixeta

Suplente:

Prof. Dr. Heraldo Guedis Lobo Filho

Nome: Apoana Gomes Flori

Título: Avaliação do implante valvar aórtico transcater com a prótese Inovare Proseal ® pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores.

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo, programa de Pós-Graduação em Cardiologia para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Aprovado em ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Diego Felipe Gaia dos Santos

Instituição: Universidade Federal de São Paulo **Assinatura :** _____

Prof. Dr. Eduardo Keller Saadi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Julgamento: _____ **Assinatura:** _____

Prof. Dr. Luiz Fernando Kubrusly – Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná

Julgamento: _____ **Assinatura:** _____

Prof. Dr. Adriano Mendes Caixeta – Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: _____ **Assinatura:** _____

DEDICATÓRIAS

A minha mãe, Rosângela,
exemplo de dignidade, dedicação, honestidade e amor. Pelo apoio
incondicional nesta longa jornada longe de casa, por ser o meu
porto seguro em qualquer situação e por estar presente em todos os
momentos de minha vida, incentivando-me a sempre ir mais longe.

Ao meu esposo Felipe,
pelo apoio à realização deste trabalho. Pela compreensão aos meus
momentos de ausência em prol do desenvolvimento científico.
Sem sua presença, este trabalho não teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Diego Felipe Gaia dos Santos,

Orientador desta tese, com o quem tive o privilégio de conviver durante a realização de meu programa de mestrado e cuja docência me inspirou a buscar o desenvolvimento acadêmico e profissional. Meus mais sinceros agradecimentos por sua disponibilidade e paciência em compartilhar conhecimento para concretização deste projeto.

Ao Prof. Dr. José Honório Palma de Almeida da Fonseca,

Co-orientador desta tese, com o qual tive o prazer de conviver, exemplo de dedicação incansável, empreendedorismo e criatividade. Meu sincero agradecimento pelo seu incentivo e colaboração neste projeto.

Ao Aluno Matheus Simonato,

Co-autor deste trabalho, pela amizade e pelo exemplo de dedicação à ciência demonstrado a importância da busca por novos conhecimentos e fronteiras. Por provar a todos nós que o sucesso depende muito mais da dedicação do que de nosso tempo de formação.

Ao Dr. Alfredo Augusto Eyer Rodrigues, co-autor, por ter colaborado na realização de todos os protocolos de aquisição dos exames de tomografia computadorizada, compartilhando seu extenso conhecimento na área.

À Braile Biomédica,

Por patrocinar esta tese, reiterando sua parceria universitária constante.

Meus sinceros agradecimentos a todos que, por equívoco ou falha de minha memória, aqui não foram citados.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

OBJETIVOS: O implante transcater de valva aórtica é um procedimento estabelecido para pacientes de alto risco. Não existe consenso a cerca do melhor método de avaliação pré e pós-operatória tanto do anel aórtico como da prótese implantada. O objetivo deste é a avaliação pré e pós-operatória do complexo valvar aórtico/prótese utilizando a tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) com reconstrução tridimensional.

MÉTODOS: 21 pacientes com indicação de implante transcater de valva aórtica foram submetidos à realização de tomografia computadorizada de múltiplos detectores no pré e pós-operatório. Medidas do complexo valvar aórtico e da prótese foram realizadas e correlacionadas com o gradiente valvar e a insuficiência aórtica residual.

RESULTADOS: 21 pacientes foram selecionados para o protocolo. A idade média foi de 79 anos e 38% eram do sexo feminino. O EuroSCORE II médio foi de $12.5\% \pm 10.8$. O gradiente transvalvar aórtico médio foi reduzido de 45.8 ± 11.04 mmHg para 5.59 ± 2.61 mmHg e não ocorreu insuficiência aórtica acima de leve. Não ocorreram casos de obstrução coronária ou morte periprocedimento. A circularidade esteve presente em todos os casos. Os índices de circularidade foram de: *inflow* 0.05 ± 0.03 , terço médio 0.03 ± 0.02 e *outflow* 0.03 ± 0.02 . A distância média entre a prótese e as coronárias esquerda e direita foram respectivamente de $14,8 \text{ mm} \pm 3,3$ e $17,3 \text{ mm} \pm 3$. O sobretamanho selecionado foi apropriado e com média de 22.14%.

CONCLUSÃO: A prótese Braile Inovare ProSeal demonstrou bom resultado clínico com baixos índices de regurgitação periprotética. A TCMD foi uma técnica adequada em avaliar o tamanho e a circularidade das próteses implantadas com demonstração de preservação estrutural (expansibilidade e circularidade).

Palavras Chave: 1. Valva aórtica 2. Implante de prótese de valva cardíaca. 3. Tomografia computadorizada 4. Transcater

ABSTRACT

OBJECTIVES: Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an established procedure for high-risk patients. The Braile Inovare Proseal was developed to reduce the incidence of paravalvular leakage (PVL). Our aim was to evaluate device performance and additionally pre- and post-operative aortic annulus and the transcatheter prosthesis using multislice computed tomography (MSCT).

METHODS: Patients were selected by a multidisciplinary heart team and referred for TAVR. MSCT was performed before and after surgery. Measurements of the aortic valve and prosthesis were conducted and correlated with the valve gradient and residual paravalvular leakage.

RESULTS: 21 patients were selected for the protocol. Patients had a mean age of 79 years old and 38% were of female sex. Mean EuroSCORE II was $12.5\% \pm 10.8$. Mean gradient was also reduced from 45.8 ± 11.04 mmHg to 5.59 ± 2.61 mmHg and there were no instances of PVL worse than mild. There were no cases of coronary obstruction or procedural death. Circularity was present in all prostheses evaluated. Circularity indexes for the prostheses were: inflow 0.05 ± 0.03 , middle third 0.03 ± 0.02 and outflow 0.03 ± 0.02 . The mean distance between the prosthesis and the left and right coronary ostia were $14,8 \text{ mm} \pm 3,3$ and $17,3 \text{ mm} \pm 3$, respectively. The degree of oversizing was appropriate with a mean of 22.14%.

CONCLUSION: Braile Inovare ProSeal transcatheter device has demonstrated good clinical results with low rates of PVL. MSCT was an adequate technique to evaluate device sizing and has demonstrated preserved expansibility and circularity in the evaluated cases.

Keywords: 1. Aortic valve 2. Cardiac valve implant 3. Computed tomography 4. Transcatheter

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 . Prótese transcaterBraile Inovare	19
Figura 2. Sistema anti vazamento perivalvar da Edwards Sapien 3	20
Figura 3. Sistema anti vazamento perivalvar da Medtronic Corevalve Evolut R	20
Figura 4. Braile Inovare Proseal.	21
Figura 5. Exemplo de expansão incompleta com deformação dos folhetos valvares. A Normoexpandida. B Hipoexpandida.	23
Figura 6. Análise de elementos finitos na Prótese Braile Inovare	27
Figura 7. Detalhe da estrutura de Cromo Cobalto – Prótese Braile Inovare	27
Figura 8. Exemplo de medição de altura dos óstios coronários em relação ao anel valvar. A. Coronária Esquerda B. Coronária Direita	41
Figura 9. Exemplo de medição do anel valvar aórtico. Área e Perímetros.	42
Figura 10. Exemplos de documentação de circularidade e medidas protéticas	45
Figura 11. Exemplo de aortografia demonstrando ausência de regurgitação perivalvar.	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico1 Gradiente transvalvar aórtico pré e pós-operatório (mmHg) 46

Ecocardiografia transtorácica.

Gráfico 2 Evolução da insuficiência aórtica periprotética. Ecocardiografia. 46

transtorácica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e comorbidades.	33
Tabela 2	Variáveis operatórias.	39
Tabela 3	Parâmetros tomográficos pré-operatórios	41
Tabela 4	Parâmetros tomográficos pós-operatórios	43
Tabela 5.	Quantidade de próteses de cada tamanho disponível utilizadas	47

LISTA DE ABREVIATURAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ECOTE	Ecocardiograma transesofágico
ECOTT	Ecocardiograma transtorácico
LDL	Low Density Lipoprotein
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TCMS	Tomografía computadorizada <i>multislice</i>

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Euroscore	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
I-REVIVE	<i>Initial Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe</i>
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter</i>
RECAST	<i>Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment</i>
SEAS	<i>Sinvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis</i>
STS Score	<i>Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality</i>
VARC-2	<i>Valve Academic Research Consortium</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetros
cm ²	Centímetros cuadrados
Fr	French
m ²	Metro quadrado
mmHg	Milímetros de mercúrio

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1 A doença valvar aórtica	2
1.2 O tratamento cirúrgico	8
1.3 Alternativas menos invasivas	11
1.4 Implante transcater de valva aórtica (TAVI)	12
1.5 A prótese nacional Braile Inovare	18
1.6 A durabilidade estrutural das próteses	21
1.7 Manutenção estrutural das próteses	25
2. Objetivos	28
3. Método	30
3.1 Protocolo de Aquisição e Reconstrução tridimensional por Tomografia computadorizada multislice (TCMS)	33
4. Resultados	37
4.1 Avaliações tomográficas	40
4.2 Próteses utilizadas e relação com o tamanho do anel	47
5. Discussão	50
6. Conclusões	56
6. Referências	59

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 A doença valvar aórtica

A estenose aórtica não acompanhada de degeneração mitral é uma doença que acomete mais os homens e raramente possui etiologia reumática. A calcificação degenerativa da valva aórtica relacionada à idade é a causa mais comum de estenose aórtica nos países desenvolvidos, sendo a causa mais comum de substituição valvar aórtica (1).

A prevalência da estenose aórtica grave aumenta com idade alcançando 2% dos indivíduos acima dos 65 anos, sendo que 29 % apresentam sinais de esclerose sem estenose (1).

A causa mais comum da estenose aórtica é a calcificação degenerativa. Classicamente, o mecanismo considerado culpado era o estresse repetido sobre uma valva normal, porém recentemente novas teorias têm tentado explicar o fenômeno com base em alterações inflamatórias e proliferativas. O depósito lipídico e a *up-regulation* da atividade da enzima conversora de angiotensina juntamente com a infiltração de macrófagos e linfócitos T tem sido implicados como possíveis mecanismos (1-4).

A calcificação ocorre de maneira insidiosa e progressiva. Inicia-se nos pontos de flexão das cúspides e progride até promover a redução da mobilidade dos folhetos. A extensão da

calcificação pode acometer o anel valvar, estender-se pela cortina mitro aórtica, seio de Valsalva e a aorta ascendente (1).

Os fatores de risco envolvidos no aparecimento e progressão da estenose aórtica vão da idade progressiva. A constituição da calcificação está intimamente relacionada à doença aterosclerótica. Níveis elevados de LDL-colesterol, lipoproteína A, diabetes, tabagismo e hipertensão são descritos como fatores relacionados (5-7). Existem evidências consistentes de que a hipercolesterolemia é capaz de provocar calcificação valvar aórtica em animais de experimentação e que o tratamento com estatinas pode inibir este mecanismo. Apesar disto, o estudo SEAS (*Sinvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) não foi capaz de demonstrar a redução da necessidade de intervenção cirúrgica sobre a valva aórtica . A descoberta da participação de processos metabólicos conhecidos e suas vias podem, no futuro, levar à descoberta de possíveis alvos terapêuticos moleculares (7). Existem outras causas menos comuns que podem levar à calcificação valvar aórtica como a doença de Paget, insuficiência renal crônica, ocronose com alcaptonúria, valva aórtica bicúspide e, é claro, a doença valvar reumática ainda muito comum em nosso meio (8).

A progressão da calcificação gera graus crescentes de estenose e obstrução ao fluxo da via de saída ventricular esquerda. O débito cardíaco é mantido à custa de hipertrofia ventricular progressiva que pode perdurar por muitos anos, causando gradientes cada vez mais elevados. A evolução da hipertrofia causa uma diminuição da complacência ventricular e consequente dependência crescente da contração atrial para enchimento ventricular adequado e manutenção do débito cardíaco. A obstrução torna-se crítica quando o gradiente de pico transvalvar aórtico

médio alcança 40 mmHg na presença de uma função ventricular preservada, ou área valvar menor do que 0,5 cm/m² de superfície corporal (8).

Com o avançar do quadro o mecanismo de compensação falha e a cavidade ventricular esquerda dilata, resultando em miocardiopatia dilatada. A queda do débito cardíaco é seguida pela elevação da pressão arterial pulmonar, neste ponto a sobrevida é afetada drasticamente, atingido mortalidade de 50 % ao redor de 1 ano. A fibrilação atrial é outro mecanismo bastante prevalente nesta fase contribuindo ainda mais para a descompensação (9, 10).

A obstrução à ejeção ventricular promove aumento das pressões sistólica e diastólica intracavitárias ao mesmo tempo em que reduz a pressão na raiz aórtica e eleva o tempo de ejeção ventricular. O aumento do tempo de ejeção ventricular reduz o tempo diastólico e assim o tempo de enchimento coronariano. Estas alterações causam elevação do consumo miocárdico de oxigênio, ao mesmo em que reduzem seu suprimento resultando em um desbalanço entre oferta e demanda metabólica, sendo esta uma das mais prováveis causas de angina neste grupo de pacientes (11).

A gravidade da estenose valvar aórtica é determinada usualmente pela presença de sintomas e de maneira objetiva por achados ecocardiográficos ou hemodinâmicos invasivos. O gradiente sistólico de pico, médio e a área valvar estimada são utilizados neste sentido (8).

A área valvar aórtica normal em adultos varia de 2.6 a 3.5 cm². Áreas menores que 0.8 cm² representam estenoses severas. O gradiente transvalvar pode ser medido diretamente por meio de medidas invasivas, utilizando-se dois cateteres, um no ventrículo esquerdo e outro na raiz aórtica, derivando-se então o gradiente. A utilização da metodologia de Doppler é capaz de inferir o gradiente através da velocidade, utilizando-se a equação simplificada de Bernoulli (12).

A redução em 50% da área valvar aórtica, normalmente, não é capaz de promover um gradiente significativo. A elevação do gradiente é habitualmente de 7-10 mmHg por ano de evolução, com grande variação individual. Dada a imprevisibilidade da mesma um seguimento cuidadoso é mandatório. A maioria dos pacientes é submetida à intervenção cirúrgica quando a área valvar é menor do que 0.7 cm² ou gradiente sistólico maior do que 50 mmHg, apesar dos sintomas poderem iniciar-se mais precocemente. A sobrevida após o aparecimento dos sintomas em doentes tratados clinicamente é baixa sendo de 60 % em 1 ano e 32% em 5 anos (13).

Atualmente, novos conceitos de gravidade baseados no dano estrutural miocárdico têm sido propostos com o objetivo de melhor correlacionar a gravidade da doença com o prognóstico esperado em cada paciente independentemente de parâmetros utilizados classicamente como o gradiente, a fração de ejeção e a hipertrofia miocárdica. O novo conceito baseado em dano miocárdico busca diminuir a influência de lesões associadas que podem mascarar a avaliação da gravidade da estenose aórtica como a presença de insuficiência mitral associada e reduções substanciais de “stroke volume” causadas por cavidades ventriculares reduzidas como em hipertrofias severas e mulheres de pequena área de superfície corporal (14).

A avaliação ecocardiográfica é atualmente o método padrão na determinação dos gradientes e orifício valvar, e assim quantifica a gravidade da estenose. A ecocardiografia transesofágica, pode ser utilizada para estimar a área valvar através de medidas de planimetria, infelizmente na presença de calcificações extensas este método pode encontrar-se bastante prejudicado (8).

Os objetivos do exame incluem definir a gravidade e etiologia da alteração valvar, determinar a hemodinâmica, detectar anormalidades associadas, avaliar o tamanho das cavidades cardíacas e função. A observação morfológica é compatível com cúspides calcificadas, de movimentação reduzida e assimetria. Outras informações como a massa ventricular esquerda e o grau de disfunção diastólica também podem ser obtidas (15).

A avaliação do grau de disfunção diastólica também é muito importante. A presença desta disfunção pode comprometer o resultado operatório em longo prazo, além de causar sintomatologia, especialmente durante o exercício, em pacientes com função ventricular sistólica preservada, por causar elevação da pressão de enchimento ventricular e pulmonar com conseqüente congestão. A ecocardiografia com estresse pode documentar tal fato(15).

O teste de esforço é tradicionalmente considerado uma contra-indicação relativa na presença de estenose aórtica, devendo ser evitado em pacientes sintomáticos. Por outro lado, a avaliação ecocardiográfica sob esforço pode ser realizada de maneira segura em pacientes assintomáticos, sendo que a elevação do gradiente maior do que 18 mmHg, presença de

sintomas ou área valvar menor do que 0,75 cm² são preditores de eventos cardíacos. Este tipo de avaliação funcional pode ser particularmente útil em pacientes com estenose grave ou moderada com baixo gradiente na presença de depressão da função ventricular (16).

O cateterismo cardíaco é usado na determinação do gradiente transvalvar e na avaliação da função ventricular pela ventriculografia. A doença arterial coronária pode co-existir em até 25% dos pacientes portadores de estenose aórtica, comprometendo ainda mais o desempenho hemodinâmico. A determinação da doença coronária é fundamental como exame pré-operatório quando indicada a substituição valvar cirúrgica (17).

A tomografia computadorizada tem sido mais recentemente utilizada, especialmente com a adoção de equipamentos de múltiplos detectores. Sua importância reside na capacidade de avaliar o grau de calcificação valvar, bem como na determinação dos diâmetros do anel valvar, seios de Valsalva, posição dos óstios coronários e morfologia da aorta ascendente, que possuem implicações para o tratamento intervencionista (18). Os *guidelines* atuais tem determinado o uso da tomografia computadorizada como o padrão ouro na avaliação pré operatória dos pacientes portadores de estenose aórtica grave (19, 20).

A ressonância nuclear magnética também pode ser utilizada na avaliação da função ventricular esquerda, dimensões e massa. A planimetria valvar pode ser efetuada sendo útil principalmente quando a janela ecocardiográfica é insatisfatória na avaliação do aparelho valvar. O seguimento após a substituição valvar alternativamente pode utilizar este método no

intuito de documentar a eventual melhora da função ventricular e redução da hipertrofia e dos diâmetros cavitários (21).

A substituição valvar aórtica é capaz de reverter a hipertrofia ventricular, porém raramente por completo, sendo a reversão dependente da extensão das alterações degenerativas instaladas no momento da substituição valvar, bem como de uma pressão diastólica final no ventrículo esquerdo ainda baixa (22).

1.2 O tratamento cirúrgico

O tratamento padrão para a estenose valva aórtica grave e sintomática é a intervenção cirúrgica com uso de circulação extracorpórea e pinçamento aórtico (17).

O tratamento cirúrgico inicia-se em 1948 com a descrição de Smithy da valvotomia aórtica experimental (23). Bailey, Ellis e Kirklin relataram técnicas sem aortotomia para tentativa de redução do grau de estenose aórtica e alívio sintomático com sucesso limitado na década de 50 (24, 25).

Resultados mais eficazes no tratamento da estenose aórtica só surgiram após o advento da circulação extracorpórea em meados da década de 50. Os procedimentos iniciais baseavam-se exclusivamente na aortotomia e remoção física das calcificações já que não existia no momento substituto protético adequado (26, 27). O desenvolvimento de uma prótese de folhetos

por Hufnagel ocorreu em 1961 (28) permitindo a disponibilidade comercial de um substituto protético. Infelizmente o desempenho hemodinâmico e a durabilidade do dispositivo eram limitados.

A expansão definitiva da substituição valvar aórtica só ocorreu em 1963 com o desenvolvimento da prótese de bola por Starr (29). Este modelo tornou-se então o padrão ouro na substituição valvar aórtica, com durabilidade que alcançou até 40 anos em alguns casos (30). Apesar do desempenho satisfatório, estes dispositivos demandavam anticoagulação permanente com diversos inconvenientes inerentes ao uso dos anticoagulantes e promoviam distúrbios significativos do fluxo sanguíneo dada a natureza excêntrica da dispersão sangüínea, levando ao desenvolvimento de novos modelos nos anos subseqüentes.

Murray, em 1956, demonstrou que a valva aórtica poderia ser utilizada como transplante na aorta torácica descendente (31). O primeiro implante de um homoenxerto aórtico em posição ortotópica foi realizado por Barrat-Boyes em 1962 (32) e por Ross em 1962 (33). Inicialmente, valvas de cadáveres eram retiradas de forma estéril e implantadas em curto período de tempo, porém por razões logísticas a técnica foi substituída por uma coleta não estéril e com subseqüente preparo e esterilização por diferentes métodos. A criopreservação foi introduzida em 1975 (34). A substituição combinada da valva e da aorta ascendente foi então descrita por Yacoub (35) e por Ross(36). Em 1967, Ross introduziu a técnica de utilização do auto-enxerto de valva pulmonar em posição aórtica (33).

A evolução da valva de bola foi a valva de disco pivotante a partir de 1968. Diversos modelos foram utilizados, entre eles os desenvolvidos por Bjork, Hall, Kaster e Lillehei (37-39). Porém, estes ainda não eram os dispositivos ideais por promoverem estase sangüínea, quebra e embolização do folheto entre outras limitações. Kalke e Lillehei em 1968 desenvolveram a primeira prótese mecânica de duplo folheto (40), seguidos por Emery e Nicoloff (41). Desde então, diversas melhorias foram implementadas nas próteses de duplo folheto que se tornaram o padrão ouro na substituição valvar aórtica por próteses mecânicas, por apresentarem gradientes sistólicos menores, índices de tromboembolismo e insuficiência aórtica reduzidos.

Os substitutos protéticos biológicos também passaram a fazer parte do arsenal terapêutico do cirurgião cardiovascular, com a vantagem de prescindirem de anticoagulação, porém apresentavam durabilidade inferior. Senning descreveu a substituição dos folhetos utilizando a fâscia lata do próprio paciente, abandonada a seguir pela alta ocorrência de endocardite (42). A dura-máter montada em *stent* e preservada em glicerol foi utilizada por Puig (43). O pericárdio bovino montado em *stent* e preservado em glutaraldeído foi inicialmente descrito por Ionescu em 1972 (44). As valvas porcinas preservadas em formaldeído foram introduzidas por Binet em 1965 (45). Valvas porcinas montadas em *stent* e preservadas em glutaraldeído foram introduzidas por Carpentier (46). Modelos homólogos montados em suporte foram introduzidos por Buffolo em 1975 (47).

A seguir, uma série de valvas foi produzida com resultados cada vez mais consistentes e durabilidades progressivamente maiores na medida em que a metodologia de preservação do tecido protético avançou, incorporando técnicas anticalcificação.

Atualmente, a substituição valvar aórtica sob circulação extracorpórea e pinçamento aórtico é um procedimento bem padronizado e de resultados consistentes. A mortalidade operatória é baixa na maioria dos pacientes, ao redor 4% (48). Apesar dos resultados bem estabelecidos e favoráveis, alguns grupos de pacientes, especialmente os mais idosos, apresentam risco sensivelmente mais elevado. Além da idade, diversas outras comorbidades, também elevam o risco operatório de modo que até um terço dos pacientes têm seu procedimento contra-indicado apesar da sintomatologia ou da presença de comprometimento estrutural cardíaco (49).

A existência de enxertos coronarianos prévios, irradiação torácica extensa, aortas demasiadamente ateromatosas ou em porcelana, múltiplas operações prévias, fragilidade biológica e carência de sintomatologia bem documentada podem ser causas de recusa à intervenção neste grupo especial de indivíduos.

1.3 Alternativas menos invasivas

Na busca de alternativas para doentes de alto risco, diversos grupos propuseram alternativas à substituição valvar convencional sob circulação extracorpórea e pinçamento aórtico.

A valvoplastia aórtica com balão foi proposta inicialmente em 1996 por Cribier como alternativa a doentes considerados de risco inaceitável para o tratamento cirúrgico convencional (50). A experiência inicial demonstrou tratar-se de um procedimento seguro, porém a ampliação da área valvar foi considerada pequena, em média de 0,6 para 0,9 cm², especialmente quando comparada ao tratamento cirúrgico convencional (51).

A técnica consiste em posicionar um balão de baixa complacência através da valva aórtica por via retrógrada, através da artéria femoral, ou anterógrada através de punção trans-septal. A seguir o balão é insuflado, sob estimulação cardíaca de alta frequência, com o objetivo de romper as fusões comissurais e os nódulos dos folhetos com a expansão elástica da aorta. Porém, o recolhimento elástico da aorta promovia a possibilidade de recalcificação com perda do sucesso inicial (52-54).

A sobrevida com a técnica não foi satisfatória com 65% de mortalidade em 1 ano. Apenas 40 % dos pacientes em 1 ano estavam livres de re-intervenção, troca valvar aórtica cirúrgica, bloqueio átrio-ventricular ou morte (55).

1.4 Implante transcater de valva aórtica (TAVI)

Frente aos resultados insatisfatórios do procedimento de valvoplastia aórtica com balão, diversas iniciativas foram propostas no intuito de desenvolver uma maneira de implantar um dispositivo valvado em posição aórtica capaz de oferecer resultados mais consistentes e

duradouros, ao mesmo tempo em que permitissem uma redução da morbi-mortalidade imposta à troca valvar aórtica cirúrgica.

A primeira descrição de implante valvar através de cateter foi feita por Davies em 1965 (56). A idéia somente foi retomada após diversas décadas, quando Andersen em 1992 descreveu o implante experimental de uma estrutura metálica sobre a qual eram montadas cúspides. O dispositivo era compactado sobre um cateter balão e implantado em posição heterotópica. Foi possível demonstrar a viabilidade do implante valvar transcater, porém interferências significativas com o fluxo coronariano impediram um resultado inicial mais satisfatório (57).

Em 2000, Bonhoeffer descreveu estudo experimental em carneiros em que uma jugular bovina valvada era montada sobre uma estrutura metálica e implantada no tronco da artéria pulmonar (58). No mesmo ano, após estudos experimentais satisfatórios, o primeiro implante em humanos foi realizado com o objetivo de tratar uma dupla lesão valvar em um conduto do ventrículo direito para o tronco da artéria pulmonar com sucesso (59). Em 2002, Boudjemline e Lutter descreveram em estudos experimentais a possibilidade do tratamento da valva aórtica, porém com resultados limitados pela presença de migração do dispositivo, rotura de folhetos e interferências com os óstios coronários (60, 61).

Somente após 10 anos da descrição inicial de Andersen, Cribier descreveu o primeiro implante em humanos em um caso de extrema gravidade. O resultado imediato foi bastante satisfatório, com redução expressiva do gradiente transvalvar, melhora da fração de ejeção e do estado clínico de choque cardiogênico. O óbito ocorreu 17 semanas após o procedimento por

complicações clínicas não relacionadas ao implante ou ao dispositivo, demonstrando esta ser uma alternativa viável ao tratamento convencional (62).

Inicialmente, esse procedimento foi reservado para casos de compaixão, onde o procedimento convencional sob circulação extracorpórea havia sido contra-indicado e a expectativa de sobrevida do paciente era extremamente limitada sem intervenção (63).

Os procedimentos transcater podem ser realizados de maneira retrógrada, através de acesso vascular periférico (usualmente a artéria femoral) ou anterógrada através do ápex ventricular esquerdo (64).

Inicialmente a técnica era reservada para pacientes considerados de alto risco operatório ou inoperáveis determinados pela combinação de fatores de avaliação como os escores de risco Euroscore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) e STS Score (*Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality*) e por uma avaliação multi especialidade, o *heart team* (65, 66).

Diversas companhias iniciaram projetos de desenvolvimento de dispositivos de implante valvar aórtico transcater com diferentes modelos valvares após a divulgação de resultados experimentais e clínicos iniciais favoráveis. Alguns grupos reagiram com ceticismo em relação a técnica, alegando viés devido ao patrocínio da indústria nos estudos clínicos e experimentais (67).

A *Edwards Lifesciences* disponibilizou no mercado um modelo expansível por balão: Edwards SAPIEN (*Edwards Lifesciences*, Irvine, Califórnia, Estados Unidos). O modelo é composto de cúspides de pericárdio bovino montada em uma estrutura metálica balão expansível que pode ser implantada de maneira anterógrada, retrógrada ou transapical.

Estudos com uso do protótipo em casos considerados sem alternativa cirúrgica convencional, ditos como de compaixão, foram conduzidos em 2003 e 2004 sob os nomes de I-REVIVE (*Initial Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe*) e RECAST (*Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment*) (63). O sucesso inicial do procedimento foi de 75 %, com elevação da área valvar de 0.6 cm² para 1,6 cm², redução do gradiente transvalvar médio de 37 para 9 mmHg e melhora da fração de ejeção de 45% para 53%. A mortalidade em 30 dias foi de 23% e a taxa de eventos cardiovasculares maiores de 26% (68).

A experiência inicial consistia em acesso anterógrado com necessidade de extensa manipulação de cateteres, punção trans-septal, insuficiência mitral provocada pelo introdutor, causando dificuldade técnica expressiva. A disponibilidade de apenas um diâmetro valvar também contribuiu para um elevado índice de insuficiência aórtica perivalvar residual de 63% (68). Em face das dificuldades técnicas, foi proposto o acesso retrógrado através da artéria femoral o que contribuiu sensivelmente para redução das complicações e com melhoria do sucesso (69).

As dificuldades do acesso femoral com a primeira geração de dispositivos que dispunham de cateter de grande calibre com dificuldade de navegação e inserção em sistemas vasculares periféricos de menor diâmetros, maior calcificação e tortuosidade levaram diversos grupos a utilizar e desenvolver dispositivos para acesso por meio do apex ventricular (70). A publicação coincidiu com o início da experiência da Universidade Federal de São Paulo com a técnica e o desenvolvimento de um dispositivo de acesso apical com tecnologia nacional (71).

O entusiasmo frente aos resultados iniciais promoveu a aprovação destes dispositivos por entidades de regulação, como a *CE Mark* europeia, propiciando o início de um estudo randomizado multi-cêntrico denominado PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter*). O estudo possuía dois braços: o primeiro comparou o tratamento médico e a valvoplastia aórtica com balão versus o tratamento transcatheter em pacientes considerados inoperáveis; o segundo, o tratamento transcatheter versus a intervenção convencional em doentes considerados de alto risco operatório. O estudo foi o primeiro grande estudo randomizado a provar a não inferioridade do tratamento transcatheter versus a cirurgia convencional em pacientes alto risco e a superioridade do tratamento transcatheter em pacientes considerados inoperáveis (72, 73)

A CoreValve (CoreValve Inc, Irvine, Califórnia) (posteriormente adquirida pela Medtronic Corporation) disponibilizou também uma alternativa para o tratamento da estenose aórtica. Diferentemente da prótese da Edwards, este sistema é composto de uma estrutura de nitinol auto-expansível com folhetos de pericárdio bovino em seu interior. O conceito de tratamento é o mesmo, sendo a CoreValve usualmente de liberação retrógrada transfemoral. A prótese é ancorada tanto na via de saída ventricular esquerda como no anel valvar e seios de Valsalva. Modificações recentes no sistema permitiram a redução do calibre de seus

introdutores de 24 Fr para 18 Fr, permitindo o acesso a sistemas ilíaco-femorais mais ateroscleróticos e o eventual implante percutâneo sob anestesia local e sedação, além da redução das complicações associadas ao procedimento (74).

Outros dispositivos como a Lotus (Sadra Medical, Saratoga, Califórnia), AorTx (Hansen Medical, Mountain View, Califórnia), DirectFlow (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, Califórnia) e Paniagua (Endoluminal Technology Research, Miami, Flórida) entraram em investigação porém sem grande expressividade clínica como os dispositivos da Edwards Lifesciences e da Medtronic.

Dados os resultados iniciais favoráveis e crescentes evidências de superioridade do tratamento transcatheter em comparação com a cirurgia convencional múltiplos estudos randomizados passaram a avaliar pacientes de risco intermediário permitindo que a técnica passasse a ser utilizada neste contexto e pudesse ser integrada aos guidelines de recomendação de uso como alternativa ao procedimento convencional em pacientes de risco intermediário.

No atual momento, dois grandes ensaios clínicos randomizados utilizando a geração mais recente da prótese da Edwards (Sapien 3) e da Medtronic (Corevalve Evolut e Corevalve Evolut Pro) buscam demonstrar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes de baixo risco comparados com a cirurgia convencional. Estudos menores já tem demonstrado essa possibilidade.

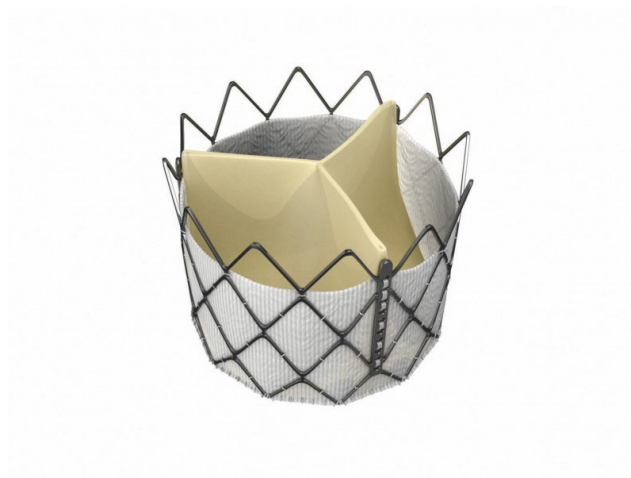
1.5 A prótese nacional Braile Inovare

No nosso meio, não existiam dispositivos protéticos valvares aórticos de implante transcater com fabricação e tecnologia nacionais. Até 2007 apenas a prótese Corevalve encontrava-se aprovada para uso em humanos no país com custo elevado e limitada a utilização em pacientes portadores de recursos próprios ou cobertos por algum tipo de seguro.

Em 2007, projeto da Universidade Federal de São Paulo em parceria com a empresa Braile Biomédica e com patrocínio da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) foi capaz de desenvolver uma prótese transcater de utilização por via transapical com os primeiros resultados clínicos publicados em 2009 (71).

A prótese Braile Inovare é composta de uma estrutura de Cromo-Cobalto construída em formato losangular e previamente testada com análise de elementos finitos com o objetivo de determinar tais propriedades físicas (Figura 1). Apesar de extensas análises pré construtivas somente a avaliação pós implante é capaz de determinar a integridade estrutural pós implante em face as múltiplas forças atuando sobre a válvula como: a movimentação cardíaca, fluxo sistólico, fluxo diastólico, interação com o cálcio valvar.

Figura 1 . Prótese transcater Braile Inovare



A partir da experiência inicial e ampliação do uso em pacientes inoperáveis e de alto risco foi possível de ampliação da indicação de uso do dispositivo com publicação posterior de resultados mais consistentes não apenas em valvas aórticas calcificadas mas também em procedimentos de válvula dentro de válvula (*valve-in-valve*) tanto em posição aórtica como em posição mitral (75-81).

Os resultados publicados por Gaia et al permitiram a aprovação para uso clínico da prótese nacional e sua liberação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de modo que atualmente mais de 650 pacientes foram submetidos ao implante da prótese nacional.

Apesar dos resultados iniciais encorajadores diversas limitações dos dispositivos de primeira e segunda gerações levaram a necessidade de aprimoramento dos sistemas. A presença de graus variados de regurgitação perivalvar com consequente aumento de mortalidade no grupo com presença de regurgitação perivalvar residual foi um deles (82). Diversos

mecanismos tem sido relatados como fatores predisponentes para o aparecimento de regurgitação perivalvar como a seleção inadequada do tamanho protético (próteses demasiadamente pequenas) e aposição incompleta da prótese ao anel irregular (83). Neste contexto os fabricantes passaram a adicionar em suas próteses sistemas que possibilitassem a redução do vazamento periprotético com diferentes tipos de “saías” anti vazamento (Figura 2 e 3).

Figura 2. Sistema anti vazamento perivalvar da Edwards Sapien 3

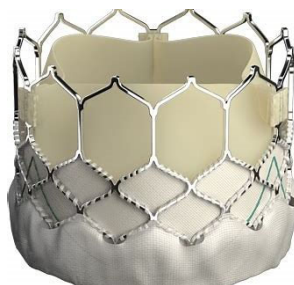


Figura 3. Sistema anti vazamento perivalvar da Medtronic Corevalve Evolut R



Em nosso meio a Braile Biomédica atualizou a sua prótese com a incorporação de cerdas a face externa de prótese em dispositivo denominado “ProSeal” que possui o objetivo de completar os pequenos “gaps” remanescentes entre a prótese e o anel valvar aórtico irregular reduzindo assim consequentemente a regurgitação perivalvar e provavelmente o contribuindo para melhoria da mortalidade de longo prazo. Os dados desta nova prótese ainda não se encontram publicados porém informações do grupo responsável apontam para uma redução de vazamento perivalvar.

Figura 4. Braile Inovare Proseal.



1.6A durabilidade estrutural das próteses

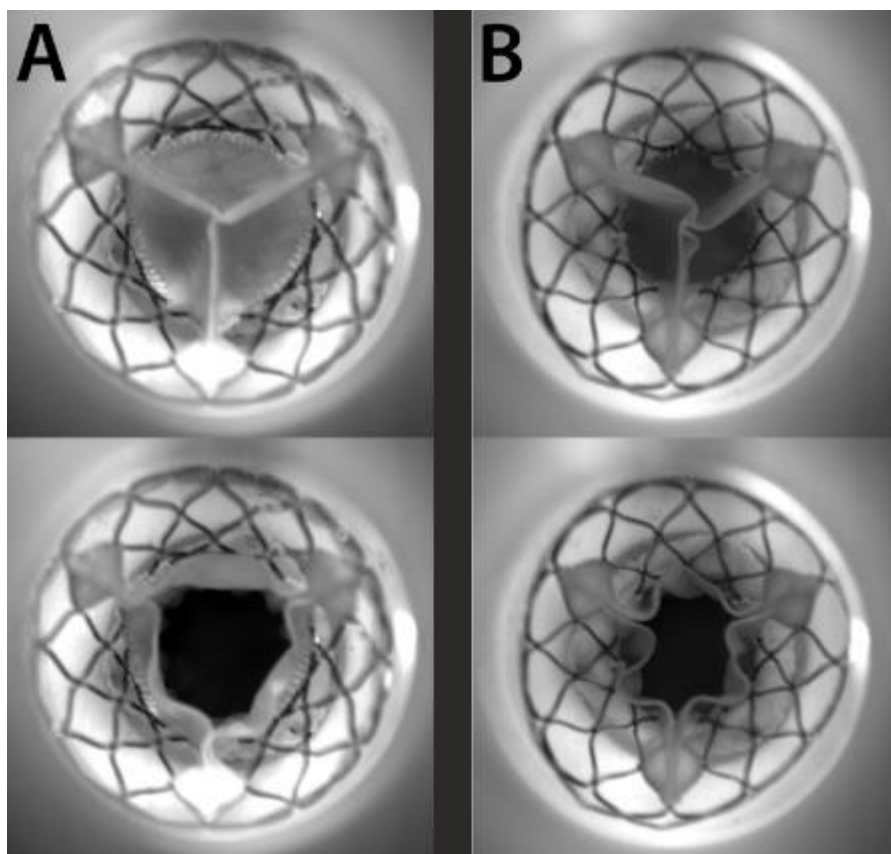
Apesar dos resultados favoráveis diversos fatores são cruciais para o sucesso do implante. A correta avaliação da conformação e medida do anel valvar aórtico, bem como a

distribuição da calcificação são fundamentais para a escolha do tamanho adequado da prótese e são rotineiramente realizados através de exames de imagem não invasivos (ecocardiograma transtorácico (ECOTT), ecocardiograma transesofágico (ECOTE) ou tomografia computadorizada *multislice* (TCMS). A interação entre o anel protético e o anel valvar/calcificação não são completamente compreendidas e podem determinar o sucesso ou o fracasso do resultado.

O implante de uma prótese pequena para o anel aórtico pode ocasionar embolização da mesma ou insuficiência paravalvar aórtica residual significativa com impacto na mortalidade e nos desfechos (84, 85). Por outro lado, o implante de uma prótese de grandes dimensões pode levar a ruptura do anel aórtico, oclusão artéria coronária, comunicação interventricular, regurgitação valvar central e expansão subótima do *stent* com consequente elevação de gradiente e redução da durabilidade dos folhetos (*prothesis mismatch*) (86).

A avaliação pós-operatória do implante também é de fundamental importância na medida em que próteses não expandidas até o seu diâmetro nominal podem apresentar elevação de gradiente e distorção da geometria dos folhetos com consequente impacto na durabilidade dos mesmos (Figura 5). A expansão não circular, consequente à distribuição assimétrica do cálcio também pode contribuir para um resultado sub-ótimo do implante. Não existem informações a respeito desta expansão e de sua regularidade nos implantes utilizado a prótese Braile Inovare.

Figura 5. Exemplo de expansão incompleta com deformação dos folhetos valvares. A Normoexpandida. B Hipoexpandida.



Atualmente, as dimensões do anel e estruturas do complexo aórtico são mensuradas pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional ou transesofágico (tridimensional) e pela tomografia computadorizada *multislice*.

A- Ecocardiograma

As medidas ecocardiográficas bidimensionais (2D) do anel aórtico para a seleção do tamanho da prótese aórtica são feitas no plano sagital e adquiridas no corte paraesternal eixo longo pelo ETT e no corte em eixo longo ao nível do esôfago médio entre 120° e 140° pelo ETE 2D. A dimensão do anel, que é comumente utilizada na decisão da escolha da prótese, é obtida pela secção do anel em seu diâmetro ântero-posterior (plano sagital) na sístole inicial, do ponto de inserção da válvula coronariana direita até a comissura entre válvulas coronariana esquerda e não coronariana. Entretanto, quando comparado com a TCMS ou com o ecocardiograma tridimensional (3D), as imagens 2D subestimam as dimensões do anel aórtico pois seu formato não é circular e sim elíptico e o diâmetro aferido não coincide com o maior eixo (87, 88). Ng *et al* reportam que o ETE subestima a dimensão do anel aórtico em 12,9 a 26,3% quando comparado com a TCMS. Os mesmos autores demonstraram que o ETE 3D subestima a dimensão do anel em 9,6% devido a menor resolução espacial das imagens (89).

B) Tomografia Computadorizada *Multislice*

A TCMS sincronizada pelo eletrocardiograma (ECG) é realizada em pacientes considerados para TAVI e pode ser útil nas medidas da aorta e também na avaliação dos locais de acesso vascular. O plano do anel aórtico é obtido pela reconstrução multiplanar com 2 planos ortogonais representando o eixo curto e o eixo longo do anel basal virtual. As medidas são realizadas na fase sistólica, geralmente em 20 a 45% do intervalo R-R do ECG. O tamanho do anel aórtico é maior quando comparado com as medidas do ecocardiograma 2D (90). Uma limitação deste método é a qualidade subótima das imagens em pacientes com frequência cardíaca elevada e a necessidade de uso de betabloqueadores em alguns casos.

1.7 Manutenção estrutural das próteses

Todos os dispositivos protéticos sabidamente apresentam degeneração estrutural ao longo do tempo. Nas próteses convencionais os principais mecanismos de degeneração envolvem a deterioração dos folhetos com resultante estenose ou insuficiência da prótese.

As próteses transcater apresentaram excelente resultado de curto e médio prazo, porém certamente também estarão sujeitas a deterioração estrutural de seus folhetos decorrente de mecanismos provavelmente semelhantes as próteses convencionais.

Por outro lado, as próteses transcater apresentam características estruturais distintas dos dispositivos convencionais e, portanto, possivelmente estão sujeitas a processos de degeneração distintos, especialmente no que tange a sua estrutura metálica.

Diferentemente das próteses valvares convencionais, as próteses transcater obrigatoriamente dependem de passagem por processo de compressão radial das mesmas de modo a compactá-las dentro de cateteres de entrega para seu posicionamento de liberação em posição. Neste processo toda a estrutura protética é deformada de modo a reduzir seu diâmetro de maneira significativa. Como exemplo, uma prótese de diâmetro 28 mm é reduzida para 18 Fr (6mm) resultando em uma redução de diâmetro da ordem de 20% do tamanho original expandido. A seguir a prótese é novamente expandida ao diâmetro nominal.

De modo a manter sua integridade estrutural as próteses devem apresentar maleabilidade suficiente para permitir sua redução e compactação sem quebra da estrutura metálica, porém dureza e força radial suficientes para manutenção de seu formato circular e

diâmetro após o implante durante a vida útil da prótese (que deve ser compatível com as próteses convencionais). Estas características físicas são determinadas pela composição do material protético e formato estrutural das próteses.

A manutenção da integridade estrutural do *stent* é fundamental para um bom desempenho hidrodinâmico na medida em que a manutenção da circularidade permite melhor área efetiva valvar, menores gradientes pós implante, redução de insuficiência perivalvar residual, melhor coaptação e redução do estresse sobre os folhetos valvares.

A deformidade do *stent* na evolução pode determinar instabilidade da prótese, degeneração precoce, migração e aparecimento de vazamentos perivalvares. Estudos in vitro tentam simular as condições pós implante, porém, a exposição ao meio biológico é única e somente o tempo pode determinar as reais forças de interação anel -prótese (Figura 6 e 7)

Não existe até o momento evidências de integridade estrutural da prótese Inovare apesar de bom resultado clínico de longo prazo.

Figura 6. Análise de elementos finitos na Prótese Braile Inovare

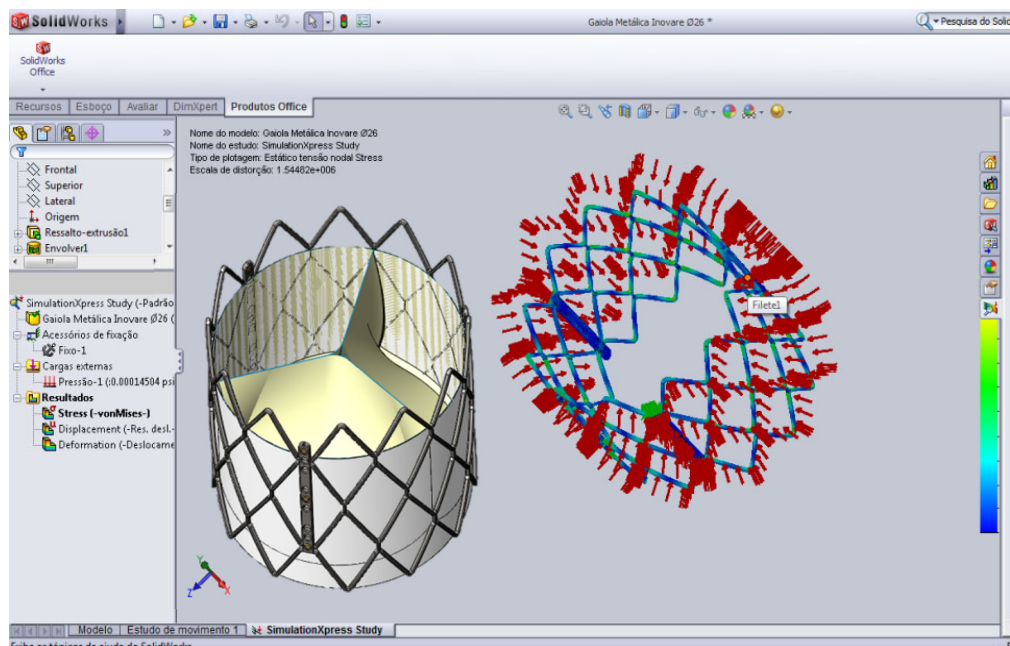
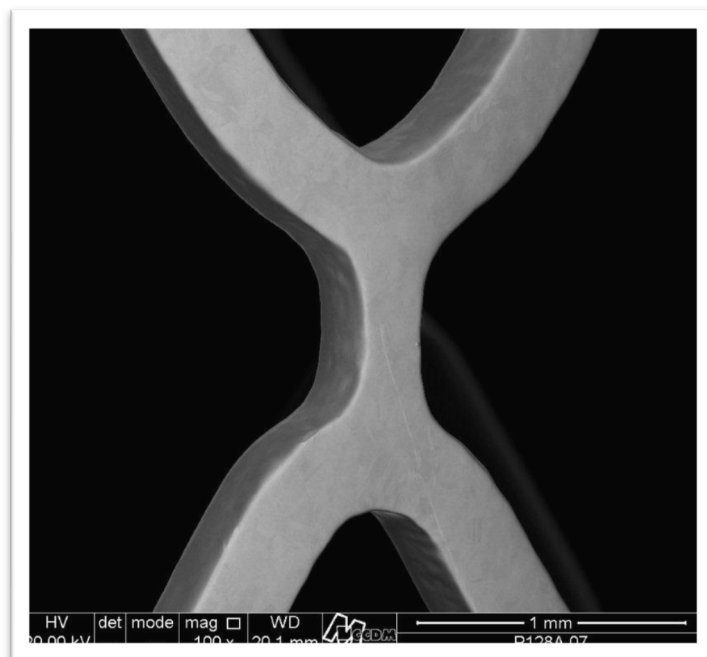


Figura 7. Detalhe da estrutura de Cromo Cobalto – Prótese Braile Inovare



OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- a. Avaliar as dimensões do anel valvar aórtico nos pacientes candidatos ao implante valvar aórtico transcater utilizando a prótese Braile Inovare Proseal;
- b. Correlacionar o diâmetro do anel valvar aórtico realizado pela tomografia computadorizada com o tamanho dos dispositivos protéticos implantados;
- c. Determinar a circularidade e o diâmetro de expansão das próteses pós-implante, correlacionando as mesmas com a presença de insuficiência aórtica residual identificada ao ecocardiograma e gradiente transvalvar aórtico.

MÉTODO

3 MÉTODO

Vinte e um pacientes foram submetidos a avaliação tomográfica proposta após concordarem com o termo de consentimento livre e informado e aprovação do comitê de ética em pesquisa médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (número 1.679.724) (anexo 1).

Os pacientes foram selecionados por um grupo multidisciplinar que incluiu cirurgiões cardiovasculares, cardiologistas clínicos, hemodinamicistas e anestesiológicos. A seleção dos pacientes envolveu, além da consulta multidisciplinar e dos critérios de inclusão e exclusão abaixo citados, a consideração de aspectos como o risco cirúrgico, expectativa e qualidade de vida. Os critérios de inclusão e exclusão estão listados abaixo.

A média de tempo entre o implante valvar aórtico e a tomografia de controle foi de 2,2 \pm 2 anos.

Todos os pacientes foram submetidos ao implante transcater em ambiente cirúrgico híbrido sob condições técnicas adequadas. Não ocorreu perda de seguimento e todos os pacientes completaram as avaliações.

As características clínicas dos pacientes estão descritas na Tabela 1. Os dados clínicos de implante estão descritos na Tabela 2. As complicações pós operatórias foram avaliadas conforme os critérios VARC-2 (*Valve Academic Research Consortium*) .

Os resultados foram computados conforme as orientações de publicação de morbidade e mortalidade após intervenções cardiovasculares VARC-2. O sucesso do procedimento foi definido como um implante correto, perfil hemodinâmico satisfatório, ausência de vazamentos valvares ou perivalvares significativos e ausência de complicações maiores imediatas.

Critérios de Inclusão

- Pacientes referidos para implante transcater de valva aórtica utilizando a prótese Braile Inovare Proseal.
- Pacientes com condição clínica para realização de tomografia computadorizada e ecocardiograma transesofágico
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Critérios de Exclusão

- Contra-indicação ao ecocardiograma transesofágico como: estenose de esôfago, divertículo de Meckel ou varizes com sangramento ativo,
- Exames tecnicamente inadequados ou incompletos
- Contra-indicação a tomografia computadorizada: alergia a iodo, insuficiência renal (clearance creatinina <20 ml/min).

Tabela 1 – Características demográficas e comorbidades.

Característica	n=21
Idade em anos (média/intervalo)	79,09 / 63-93
Sexo feminino (n/%)	8 / 38,09
Diabetes (n/%)	12 / 57,14
Taxa de filtração glomerular (mL/min) (média)	44,2±15,4
Insuficiência Renal Dialítica	0
Doença pulmonar restritiva / obstrutiva (n/%)	7 / 33,3
Fibrilação Atrial (n/%)	5 / 23,81
Tipo Funcional (n/%)	
II	2 / 9,52
III	11 / 52,38
IV	8 / 38,10
Comorbidades	
Doença Arterial Coronária (n/%)	8 / 38,10
IAM prévio (n/%)	5 / 23,81
ATC prévia (n/%)	2 / 9,52
RM prévia (n/%)	7 / 33,3
Doença arterial periférica (n/%)	12 / 57,14
Acidente vascular cerebral prévio (n/%)	6 / 28,57
Câncer (n/%)	2 / 9,52
Aorta Porcelana (n/%)	1 / 4,76
Euroscore II Logístico (%) (média/intervalo)	12,5 ±10,8
Gradiente aórtico de pico	74,2±23,4

Gradiente aórtico médio	45,8±11,04
Fração de ejeção ventricular esquerda	55,16±17,5

3.1 Protocolo de Aquisição e Reconstrução tridimensional por Tomografia computadorizada multislice (TCMS)

A TCMS foi realizada no setor de imagem do Hospital São Paulo para análise das dimensões da aorta antes do procedimento com um scanner de 64 canais (Brilliance 64, Philips, New Jersey, EUA). Os dados serão adquiridos com colimação de 64 x 0.5 mm, tempo de rotação de 400 ms respectivamente. A frequência cardíaca e a pressão arterial serão monitorizadas antes do exame e será utilizado beta-bloqueador (metoprolol 50 a 100mg oral) nos pacientes que não tiverem contra-indicação ao uso e estiverem com FC > 65 bpm. As imagens serão adquiridas em pausa inspiratória e após a administração de 90 a 120 ml de contraste iodado não iônico (350 mg/ml) em veia antecubital, com velocidade de injeção de 5,0 ml/s. Após a aquisição, as imagens serão processadas em estação de trabalho TeraRecon (TeraRecon, Foster City , CA, United States) e OsiriX 10 (Pixmeo, Bernex, Switzerland), com reconstruções multiplanares e tridimensionais.

Uma imagem de eixo longo do anel aórtico similar a do ecocardiograma transesofágico (ETE) será obtida. De modo similar à análise do ETE 3D, 2 planos ortogonais dividem o eixo longo da via de saída do VE em paralelo e um terceiro plano transversal divide o anel aórtico diretamente abaixo do ponto de inserção mais baixo das 3 cúspides para obtenção do corte em eixo curto do anel. Será realizado também o escore de cálcio da valva para avaliação do volume de calcificação valvar e definição da cúspide mais comprometida. Um índice de excentricidade será utilizado para determinar a geometria do anel antes do procedimento usando o corte de eixo curto. Um índice de excentricidade igual a zero representa um círculo perfeito enquanto índices maiores representam uma geometria mais elipsoide (88). O índice é calculado pela fórmula: $1 - (\text{menor diâmetro} / \text{maior diâmetro})$.

As seguintes medidas serão realizadas pela TCMS no pré-operatório:

1. Anel aórtico (eixo transverso) maior diâmetro em mm;
2. Anel aórtico (eixo transverso) menor diâmetro em mm;
3. Medida do anel (área e perímetro)
4. Seio de valsalva;
5. Junção sinotubular;
6. Aorta ascendente;
7. Altura dos óstios coronários
8. Graduação calcificação 1= ausente 2=leve=3=moderada 4=intensa;

As seguintes medidas serão realizadas pela TCMS no pós-operatório:

1. Diâmetro protético;
2. Circularidade protética medida na base da prótese, no terço médio e da parte distal;
3. Distância prótese óstio coronária esquerda;
4. Distância prótese óstio coronária direita;

Os exames de pós-operatório não foram realizados com menos 30 dias após o procedimento inicial no intuito de evitar a exposição repetida e próxima ao meio de contraste iodado utilizado durante o implante valvar.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Todos os casos foram realizados na Universidade Federal de São Paulo –Escola Paulista de Medicina, em sala cirúrgica híbrida. O implante valvar com sucesso foi possível em todos os casos. Não ocorreu mortalidade intra-operatória. A mortalidade em 30 dias foi de 3 casos sendo 2 de causa cardiovascular.

Apenas um dos indivíduos dentre os que receberam alta hospitalar faleceu durante o seguimento por senescência após fratura de fêmur.

Todos os pacientes receberam o mesmo dispositivo valvar tendo sido utilizados os seguintes tamanhos: 1 de 22mm, 6 de 24mm, 6 de 26 mm, 7 de 28mm e 1 de 30 mm. A seleção do tamanho protético ocorreu por meio da medida do anel valvar com uso da tomografia através da análise de sobretamanho baseada na área valvar e extensão da calcificação. O *oversize* calculado médio foi de $22,14 \pm 6,0$ %.

O resultado hemodinâmico avaliado pelo ecocardiograma foi satisfatório com redução significativa do gradiente de pico de $74,02 \pm 23,4$ para $12,14 \pm 4,74$ mmHg no 1º pós-operatório. A evolução demonstrou que esta redução do gradiente foi mantida nos exames subsequentes (Gráfico 1).

O gradiente médio também demonstrou redução significativa de $45,8 \pm 11,04$ mmHg para $5,59 \pm 2,61$ mmHg no 1º pós-operatório. A evolução também demonstrou a manutenção desta redução (Gráfico 1).

A insuficiência aórtica periprotética foi pouco significativa e está representada no gráfico 2. Nenhum paciente apresentou insuficiência aórtica acima de leve (Gráfico 2).

Nenhum paciente apresentou bloqueio átrio-ventricular total ou necessidade de implante de marcapasso definitivo. Nenhum paciente apresentou sangramento maior, acidente vascular cerebral maior ou complicação vascular periférica. Não ocorreu nenhum caso de trombose de prótese ou obstrução coronária.

Tabela 2 – Variáveis operatórias.

Variável	n=21
Sucesso do procedimento (n/%)	21/100
Conversão para troca convencional (n/%)	0/0
Ressucitação	0
Entrada em circulação extracorpórea	0/0
Contraste (mL)	$47,60 \pm 11,35$
Tempo de procedimento (min)	$88,2 \pm 38,5$
Insuflação pós liberação (n)	7

Todos os pacientes foram mantidos com protocolo de dupla anti-agregação plaquetária com ácido acetil-salicílico na dose de 200 mg diária e clopidogrel 75 mg diário (a introdução da anti-agregação ocorreu no pós-operatório após a retirada do dreno torácico e confirmação da ausência de complicações hemorrágicas).

4.1 Avaliações tomográficas

Todos os pacientes foram submetidos pela mesma técnica tomográfica proposta sendo que os seguintes parâmetros foram avaliados e encontrados:

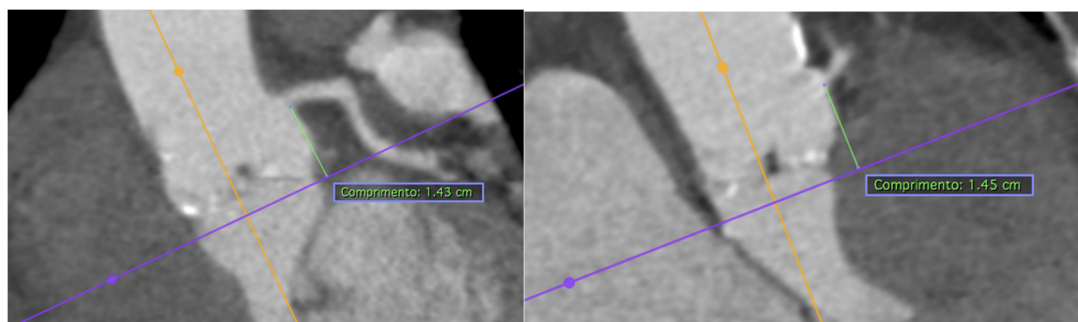
1. Parâmetros tomográficos pré-operatórios – Tabela 3 e Figuras 8 e 9.
2. Parâmetros tomográficos pós-operatórios – Tabela 4 e Figuras 10 e 11.

Podemos observar que os parâmetros pré-operatórios tomográficos encontrados estão em concordância com a configuração anatômica mais comum, sendo a coronária esquerda ligeiramente mais baixa que a coronária direita. Vale ressaltar adicionalmente que os parâmetros encontrados se encontram dentro da indicação de uso da prótese que recomenda uma distância mínima entre o anel valvar e o óstio coronariano de ao menos 10mm. O maior valor encontrado para a coronária esquerda foi de 14,3 mm e menor de 9,8 mm (muito próximo ao limite de indicação valvar). Em casos de coronárias limítrofes a presença de seio coronariano amplo favorece a diminuição de risco de oclusão do seio coronário. O maior valor encontrado para a coronária direita foi de 14 mm e o menor de 10,5 mm também dentro dos valores de indicação recomendados para a prótese Braile Inovare. Adicionalmente parte das tomografias apresentaram cortes sistólicos com artefatos de movimento tornando a mensuração de diâmetros nas fases sistólicas inadequadas. Assim foram utilizadas em todas as análises os cortes diastólicos em 75% do intervalo R-R.

Tabela 3 . Parâmetros tomográficos pré-operatórios

	n=21
Altura Coronária Esquerda (mm) (média±DP)	11,5± 2,7
Altura Coronária Direita (mm) (média±DP)	12,4 +- 2,3
Área Anular (mm ²) (média±DP)	483,6+-71,7
Calcificação(score) (média±DP)	3,3+-0,6
Diâmetro Seio Valsalva (mm) (média±DP)	37,1+-2,6
Diâmetro Junção Sino Tubular (mm) (média±DP)	32,9+-3,2
Aorta Ascendente (mm) (média±DP)	35,4+-3,5

Figura 8. Exemplo de medição de altura dos óstios coronários em relação ao anel valvar. A. Coronária Esquerda B. Coronária Direita



A

B

Figura 9. Exemplo de medição do anel valvar aórtico. Área e Perímetros.

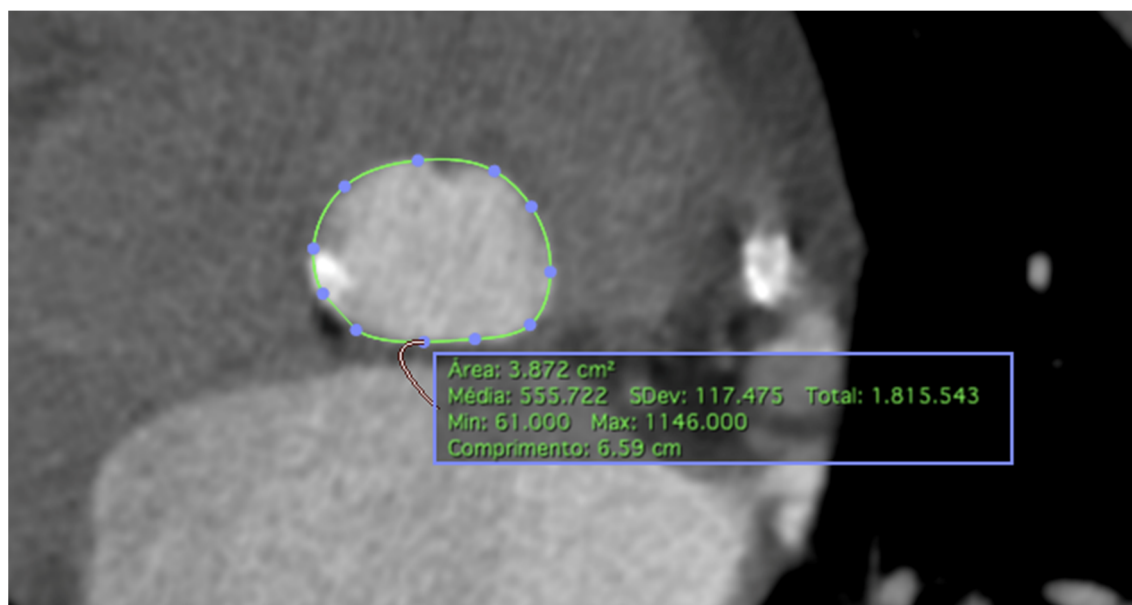


Tabela 4. Parâmetros Tomográficos Pós-operatórios

	n=21
Índice Circularidade <i>inflow</i> (média±DP)	0,05±0,03
Índice Circularidade centro (média±DP)	0,03±0,02
Índice Circularidade <i>outflow</i> (média±DP)	0,03±0,02
Expansão protética <i>inflow</i> * (média±DP)	0,84±0,08
Expansão protética médio * (média±DP)	0,76±0,10
Expansão protética <i>outflow</i> * (média±DP)	0,94±0,12
Distância prótese- coronária esquerda (média±DP)	14,8±3,3
Distância prótese- coronária direita (média±DP)	17,3±3,0

* Diâmetro Final da prótese calculado pelo diâmetro médio medido na superfície externa da prótese.

Os índices de circularidade para as próteses foram de: *inflow* 0,951, médio 0,953; *outflow* 0,968.

A circularidade, definida como até 10%, esteve presente em todas as próteses avaliadas.

A distância encontrada entre o óstio da coronária esquerda foi em média de 11.5 mm e para coronária direita de 12,4 mm (com nenhuma oclusão de óstios coronários). Observamos adicionalmente que a distância entre os óstios coronários e a prótese variou conforme o posicionamento das próteses (implante mais profundo e menos profundo), do contrário deveria equivaler-se a distância da prótese ao seio de valsalva. Esta medida foi realizada de maneira linear objetivando a extremidade distal da prótese ao óstio coronário.

Observa-se também que a coronária esquerda encontra-se em média mais próxima da prótese que a coronária direita o que é compatível com a anatomia esperada e com o achado da coronária direita encontrar-se mais alta em relação a esquerda. Adicionalmente alguns casos apresentam distância da coronária esquerda abaixo da recomendação de implante de 10 mm de distância demonstrando que a presença de um seio de valsalva amplo pode permitir implantes em anatomias com coronária abaixo de 10mm e sem risco de exclusão da mesma.

Figura 10. Exemplos de documentação de circularidade e medidas protéticas

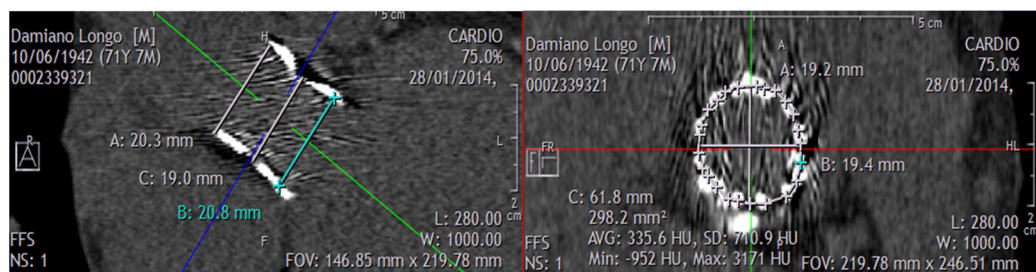


Figura 11. Exemplo de aortografia demonstrando ausência de regurgitação perivalvar.



Gráfico 1. Gradiente transvalvar aórtico pré e pós-operatório (mmHg). Ecocardiografia transtorácica.

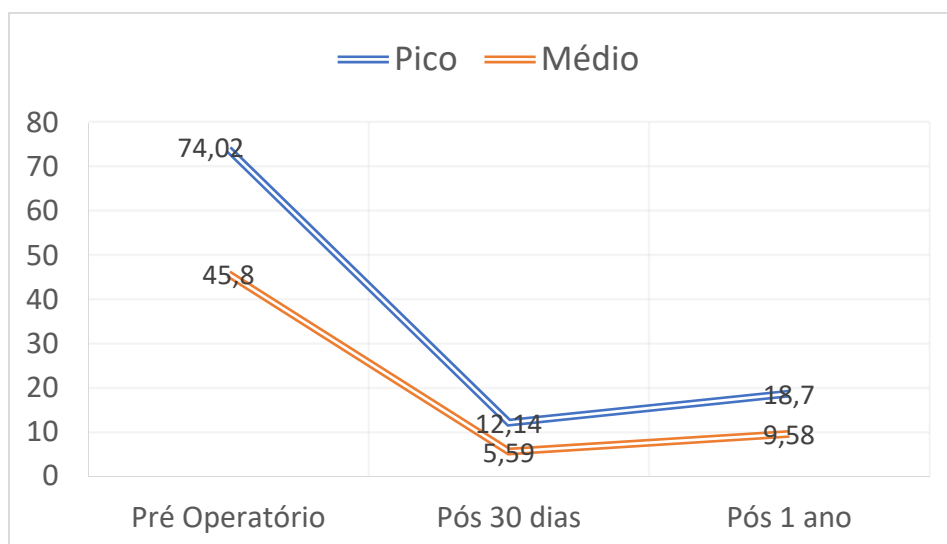
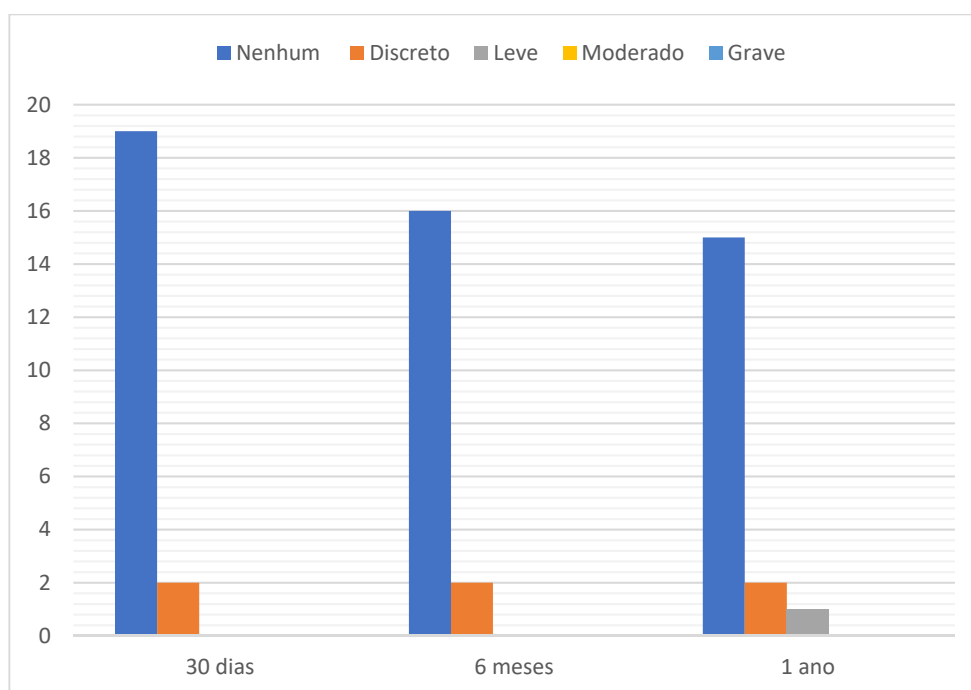


Gráfico 2. Evolução da insuficiência aórtica periprotética. Ecocardiografia transtorácica.



4.2 Próteses Utilizadas e relação com o tamanho do anel

A recomendação de uso das próteses transcater é realizada no caso da Inovare como um sobre tamanho de 10-20% utilizando-se a área como parâmetro de comparação. Assim foi possível calcular o sobre tamanho médio, visto que a utilização de próteses demasiadamente pequenas pode incorrer em vazamentos perivalvares residuais ou migração do dispositivo, assim como a seleção de próteses demasiadamente grandes pode incorrer em ruptura do anel valvar ou expansão incompleta da mesma. As próteses utilizadas foram:

Tabela 4. Quantidade de próteses de cada tamanho disponível utilizadas

Prótese utilizada (diâmetro mm)	Implantes (n=21)
22	1
24	6
26	6
28	7
30	1

A relação entre o anel e a prótese escolhida demonstra que o *oversize* escolhido foi adequado e encontrou-se dentro do esperado para a recomendação técnica protética com média de $22,14\% \pm 6,0$. A correta escolha da prótese se reflete em índice baixo de vazamento perivalvar

e a ausência de complicações maiores como a rotura do anel valvar que está relacionado não apenas com o grau de calcificação, mas adicionalmente com *oversizes* demasiadamente elevados.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A troca valvar aórtica transcater tornou-se nos últimos anos uma alternativa viável em múltiplos contextos de gravidade. Inicialmente, encontrava-se reservada para pacientes considerados inoperáveis ou de risco cirúrgico muito elevado (72).

A indicação neste grupo selecionado de pacientes foi baseada nos resultados de estudos preliminares mas especialmente do Partner Trial que foi o primeiro estudo randomizado a demonstrar o benefício da técnica (73). Os dispositivos iniciais apresentaram limitações descritas nestes estudos e relacionadas a estágios iniciais da tecnologia como introdutores de calibres consideravelmente grandes e consequente significativo percentual de complicações vasculares periféricas, limitações de medição utilizando a ecocardiografia bidimensional, o desconhecimento dos mais adequados protocolos de medicação pré-operatória, o regime ideal de anti-agregação plaquetária além obviamente de características construtivas de cada fabricante.

Desta maneira, novas gerações de dispositivos foram capazes de reduzir de maneira significativa o índice de complicações especialmente: mortalidade, complicações vasculares periféricas, bloqueio átrio ventricular e vazamento perivalvar, todas estas complicações sabidamente impactantes no desfecho de mortalidade e sobrevida.

A melhora dos desfechos permitiu a expansão da indicação e inclusão de pacientes de risco intermediário dentre as indicações clínicas de implante transcater de valva aórtica

Recentemente dois grandes estudos em andamento buscam validar a segurança e eficácia da técnica em pacientes de baixo risco utilizando as próteses Edwards Sapien 3 e Medtronic Corevalve Evolut R. A expansão da indicação para baixo risco depende não apenas de desfechos de segurança e eficácia agudos, estes já previamente validados, mas também da durabilidade das próteses.

A durabilidade das próteses é complexa e de difícil determinação teórica. O simples fato dos folhetos protéticos serem compactados dentro do cateter de entrega pode ser capaz de causar lesão tecidual, assim como a expansão do mesmo por meio de balões (no caso das próteses balão expansíveis) (91).

O formato estrutural final da prótese, ou seja, sua circularidade e sua expansão também podem afetar negativamente a durabilidade do dispositivo protético. Próteses sub expandidas podem causar redução do orifício efetivo e elevação de gradiente além de mudança na distribuição do estresse físico ao qual os folhetos são submetidos com possível redução de durabilidade teórica testada em duplicadores de fluxo. A ausência de circularidade pós implante por mecanismo análogo pode também causar redução teórica de durabilidade. A verdadeira importância clínica destas possíveis deformidades não está bem estabelecida em humanos, porém em animais de experimentação podem causar aceleração dos mecanismos de calcificação e fibrose (92, 93).

A avaliação clínica deste estudo demonstrou que as próteses Braile Inovare apresentaram boa expansão clínica e ausência de redução significativa de sua circularidade, de maneira similar a encontrada por outros estudos utilizando a prótese balão expansível referência do mercado Edwards Sapien. Wilson et al, demonstrou que as próteses Edwards Sapien possuem índice de expansão médio de 104,1 % em comparação com 0,94% (*outflow*) encontrado por nosso estudo (94).

De maneira interessante, outros autores demonstraram índices muito menores de expansão protética utilizando a prótese balão expansível Edwards Sapien com valores e 84%, inferior ao encontrado em nosso estudo (95). Tal achado pode refletir diferenças nos protocolos de seleção de tamanho protético o que pode determinar diferenças críticas de desfechos. A variabilidade de prevalência nos estudos de válvulas aórticas bicúspide podem ser outra causa de achados de menor expansão.

A menor expansão da prótese Braile Inovare Proseal não refletiu elevação significativa de gradiente pós-operatório, porém o índice de bloqueio átrio ventricular nesta série inicial foi de zero podendo refletir que a menor expansão desta prótese reflete menor compressão sobre o anel valvar e sistema de condução com consequente redução do risco de bloqueio átrio ventricular completo.

Outras causas de hipoexpansão protética, isto é, abaixo do valor nominal da prótese, incluem o grau de *oversize* utilizado (*oversizes* maiores podem resultar em hipoexpansão apesar de reduzirem o risco de migração e vazamento perivalvular). Nesta série o grau de *oversize*

utilizado foi de 22,14 % acima da média utilizada na literatura. O recolhimento elástico da prótese pode ser outra causa de hipoexpansão.

A ausência de recolhimento tardio é uma assunção visto que os pacientes da série não foram submetidos a exame tomográfico imediatamente após o implante valvar de modo a fornecer dados comparativos de avaliação. Porém o fato de termos encontrado valores de hipoexpansão modestos com próteses altamente circulares e bem expandidas nos leva a crer que o *recoil* é pouco provável. A utilização de sistemas de angiografia mais modernos durante o implante com capacidades tomográficas pode permitir a documentação das dimensões imediatamente após o implante sem exposição demasiada a radiação pela tomografia subsequente.

Adicionalmente observamos que o trecho médio da prótese apresenta menor expansão quando comparado a zona de “inflow” e “outflow” o que pode ser explicado pela maior rigidez e calcificação da região do anel valvar quando comparado a via de saída do ventrículo esquerdo e o seio de valsalva. Novamente, tal característica pode ser eventualmente protetora reduzindo o risco de rotura de anel, complicação também não encontrada nesta série. Claro que tal característica pode determinar eventual aumento de gradiente pós-operatório e a re-dilatação das próteses ou a utilização de um balão de expansão menos complacente podem determinar maior expansão às custas de maior risco de rotura de anel e bloqueio átrio ventricular total.

A comparação do grau de excentricidade obtido nos três setores avaliados não foi diferente, demonstrando que a não circularidade do anel valvar em comparação com a via de

saída do ventrículo esquerdo e o seio de valsalva não afetou a prótese demonstrando que apesar da expansão incompleta a prótese é capaz de manter sua circularidade projetada. Este mesmo achado foi observado por outros autores (94).

A excentricidade da prótese pode correlacionar com a presença de vazamento para protético conforme demonstrado anteriormente porém utilizando próteses de primeira e segunda geração Edwards Sapien (95, 96). Deste modo, podemos inferir que a presença de novos mecanismos de prevenção ao vazamento periprotético, como as saias de PTFE e as cerdas, podem além de objetivamente reduzir o vazamento perivalvar ao ocuparem os pequenos espaços oriundo de má aposição da prótese ao anel, evitar que deformações estruturais oriundas de circularidades imperfeitas possam determinar tais vazamentos. No presente estudo não ocorreu nenhum caso de vazamento perivalvular acima de leve.

A comparação com próteses auto expansíveis também merece reparo visto que estudo de geometria da prótese Corevalve Medtronic pós implante demonstrou ausência de circularidade da região do anel em até 50 % dos casos (97). Não está claramente definido o impacto clínico de tal deformidade visto que a prótese Corevalve apresenta resultados clínicos comparáveis a outros dispositivos sem degenerações precoces (98).

Nesta série também não foram encontrados casos de trombose de prótese. Teoricamente, expansões incompletas e alterações de fluxo nas cúspides podem ser fatores predisponentes a trombose que se encontra descrita e documentada especialmente em casos de “valve-in-valve” (99)

As limitações deste estudo incluem um número reduzido de pacientes nesta série inicial de utilização da prótese Inovare Proseal. A expansão do número de sujeitos na pesquisa poderá confirmar os achados iniciais de preservação estrutural da prótese. Adicionalmente, o tempo de seguimento não permite nesta série realizar inferências de durabilidade de longo prazo. Estudos com a prótese de primeira geração, sem mecanismo anti-vazamento perivalvular, em série publicada previamente já havia demonstrado durabilidade adequada e, portanto, somente um seguimento de mais longo prazo será capaz de determinar se existe impacto na manutenção estrutural em termos de expansão e circularidade.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. A prótese transcater Braile Inovare demonstrou após seu implante boa expansibilidade com índice próximo ao seu valor nominal quando utilizado o *oversize* recomendado pelo fabricante.
2. Os valores medidos pela tomografia computadorizada demonstraram a factibilidade do método de imagem como de eleição para o planejamento de implante visto a ausência de complicações na série estudada em relação problemas anatômicos como seleção anelar ou avaliação de óstios coronários.
3. A prótese manteve sua característica de circularidade o que contribui para melhor desempenho hemodinâmico e durabilidade dado a correta excursão de seus folhetos.
4. O estudo demonstra que a prótese não apresenta *recoil* (recollimento) significativo após o implante mantendo suas características estruturais no seguimento demonstrada pelo índice de expansibilidade próximo ao diâmetro nominal da prótese implantada.
5. O estudo comprava a durabilidade da prótese em termos estruturais de seu arcabouço metálico corroborando os resultados clínicos previamente publicados.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):142-7.
2. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts. *Heart*. 2003 Jul;89(7):801-5.
3. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2257-62.
4. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2224-30.
5. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001 Mar 20;103(11):1522-8.
6. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2181-4.
7. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Oct;18(5):483-91.
8. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66.
9. Walther T, Schubert A, Falk V, Binner C, Walther C, Doll N, et al. Left ventricular reverse remodeling after surgical therapy for aortic stenosis: correlation to Renin-Angiotensin system gene expression. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I23-6.
10. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7.

11. Basta LL, Raines D, Najjar S, Kioschos JM. Clinical, haemodynamic, and coronary angiographic correlates of angina pectoris in patients with severe aortic valve disease. *Br Heart J*. 1975 Feb;37(2):150-7.
12. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):e84-231.
13. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec;82(6):2111-5.
14. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017 Dec 1;38(45):3351-8.
15. Feigenbaum H AW, Ryan T. . Valvopatía aórtica. *Ecocardiografía*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Williams; 2007. p. 258-71.
16. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995 Jan 15;75(2):191-4.
17. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 23;52(13):e1-142.

18. Leipsic J, Wood D, Manders D, Nietlispach F, Masson JB, Mayo J, et al. The evolving role of MDCT in transcatheter aortic valve replacement: a radiologists' perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):W214-9.

19. Boisselle PM, Abbara S, Blanke P, Leipsic JA, Sundaram B, Quint LE. Expert opinion: MDCT aortic root measurements for transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Imaging*. 2012 May;27(3):140.

20. Leipsic J, Hague CJ, Gurvitch R, Ajlan AM, Labounty TM, Min JK. MDCT to guide transcatheter aortic valve replacement and mitral valve repair. *Cardiol Clin*. 2012 Feb;30(1):147-60.

21. Westermann Y, Geigenmuller A, Elgeti T, Wagner M, Dushe S, Borges AC, et al. Planimetry of the aortic valve orifice area: comparison of multislice spiral computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2011 Mar;77(3):426-35.

22. Kennedy JW, Doces J, Stewart DK. Left ventricular function before and following aortic valve replacement. *Circulation*. 1977 Dec;56(6):944-50.

23. Smithy HG, Pratt-Thomas HR, Deyerle HP. Aortic valvulotomy; experimental methods and early results. *Surg Gynecol Obstet*. 1948 May;86(5):513-23.

24. Bailey CP, Glover RP, O'Neill TJ, Redondo Ramirez HP. Experiences with the experimental surgical relief of aortic stenosis; a preliminary report. *J Thorac Surg*. 1950 Oct;20(4):516-41.

25. Ellis FH, Jr., Kirklin JW. Aortic stenosis. Surg Clin North Am. 1955 Aug;Mayo Clinic No.:1029-34.
26. Hurley PJ, Lowe JB, Barratt-Boyes BG. Debridement-valvotomy for aortic stenosis in adults. A follow-up of 76 patients. Thorax. 1967 Jul;22(4):314-9.
27. Kirklin JW, Mankin HT. Open operation in the treatment of calcific aortic stenosis. Circulation. 1960 Apr;21:578-86.
28. Hufnagel CA, Conrad PW. The direct approach for the correction of aortic insufficiency. JAMA. 1961 Oct 21;178:275-9.
29. Starr A, Edwards ML. Mitral Replacement: Late Results with a Ball Valve Prosthesis. J Cardiovasc Surg (Torino). 1963 Aug;4:435-47.
30. Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A. Forty-year survival with the Starr-Edwards heart valve prosthesis. J Heart Valve Dis. 2004 Jan;13(1):91-6; discussion 6.
31. Murray G. Homologous aortic-valve-segment transplants as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency. Angiology. 1956 Oct;7(5):466-71.
32. Barratt-Boyes BG. Homograft Aortic Valve Replacement in Aortic Incompetence and Stenosis. Thorax. 1964 Mar;19:131-50.
33. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. Lancet. 1967 Nov 4;2(7523):956-8.
34. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, McGiffin DC. A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with a note on chromosomal studies. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Dec;94(6):812-23.
35. Gula G, Pomerance A, Bennet M, Yacoub MH. Homograft replacement of aortic valve and ascending aorta in a patient with non-specific giant cell aortitis. Br Heart J. 1977 May;39(5):581-5.

36. Donaldson RM, Ross DM. Homograft aortic root replacement for complicated prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1984 Sep;70(3 Pt 2):1178-81.
37. Bjork VO. A new tilting disc valve prosthesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;3(1):1-10.
38. Yoganathan AP, Stevenson DM, Williams FP, Woo YR, Franch RH, Harrison EC. In vitro fluid dynamic characteristics of the Medtronic-Hall pivoting disc heart valve prosthesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;16(3):235-43.
39. Nitter-Hauge S, Enge I, Sembe BK, Hall KV. Primary clinical experience with the Hall-Kaster valve in the aortic position: results at 3 months including hemodynamic studies. *Circulation*. 1979 Aug;60(2 Pt 2):55-62.
40. Kalke BR, Carlson RG, Lillehei CW. Hingeless double-leaflet prosthetic heart valve for aortic, mitral or tricuspid positions. *Biomed Sci Instrum*. 1968;4:190-6.
41. Emery RW, Mettler E, Nicoloff DM. A new cardiac prosthesis: the St. Jude Medical cardiac valve: in vivo results. *Circulation*. 1979 Aug;60(2 Pt 2):48-54.
42. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967 Oct;54(4):465-70.
43. Puig LB, Verginelli G, Belotti G, Kawabe L, Frack CC, Pileggi F, et al. Homologous dura mater cardiac valve. Preliminary study of 30 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972 Jul;64(1):154-60.
44. Ionescu MI, Pakrashi BC, Holden MP, Mary DA, Wooler GH. Results of aortic valve replacement with frame-supported fascia lata and pericardial grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972 Sep;64(3):340-53.
45. Binet JP, Duran CG, Carpenter A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet*. 1965 Dec 18;2(7425):1275.

46. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969 Oct;58(4):467-83.
47. Buffolo E, Forte V, Andrade JCS, Mira AS, Catani R, Bianco F. Substituição da valva aórtica ou mitral por valva aórtica homóloga montada em suporte. . *Arq Bras Cardiol* 1975;28:19.
48. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 1;37(3):885-92.
49. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005 Dec;26(24):2714-20.
50. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986 Jan 11;1(8472):63-7.
51. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation.* 1991 Dec;84(6):2383-97.
52. McKay RG, Safian RD, Lock JE, Mandell VS, Thurer RL, Schnitt SJ, et al. Balloon dilatation of calcific aortic stenosis in elderly patients: postmortem, intraoperative, and percutaneous valvuloplasty studies. *Circulation.* 1986 Jul;74(1):119-25.
53. Safian RD, Mandell VS, Thurer RE, Hutchins GM, Schnitt SJ, Grossman W, et al. Postmortem and intraoperative balloon valvuloplasty of calcific aortic stenosis in elderly patients: mechanisms of successful dilation. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Mar;9(3):655-60.

54. Robicsek F, Harbold NB, Jr., Scotten LN, Walker DK. Balloon dilatation of the stenosed aortic valve: how does it work? Why does it fail? *Am J Cardiol.* 1990 Mar 15;65(11):761-6.
55. Davidson CJ, Harrison JK, Leithe ME, Kisslo KB, Bashore TM. Failure of balloon aortic valvuloplasty to result in sustained clinical improvement in patients with depressed left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1990 Jan 1;65(1):72-7.
56. Davies H. Catheter mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet.* 1965;1.
57. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992 May;13(5):704-8.
58. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation.* 2000 Aug 15;102(7):813-6.
59. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000 Oct 21;356(9239):1403-5.
60. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation.* 2002 Feb 12;105(6):775-8.
61. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Von Samson P, Martin J, Handke M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr;123(4):768-76.
62. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002 Dec 10;106(24):3006-8.

63. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):698-703.
64. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2):193-9.
65. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1856-64; discussion 64-5.
66. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003 May;24(9):881-2.
67. Robicsek F. Will the use of percutaneous aortic valves remain compassionate? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):9-10.
68. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1214-23.
69. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):842-50.
70. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassel J, Chu MW, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jun;33(6):983-8.

71. Gaia DF, Palma JH, Souza JA, Guilhen JC, Telis A, Fischer CH, et al. Off-pump transapical balloon-expandable aortic valve endoprosthesis implantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009 Apr-Jun;24(2):233-8.
72. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
73. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
74. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):69-76.
75. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CB, Souza JA, Agreli G, Guilhen JC, et al. Transapical aortic valve implantation: results of a Brazilian prosthesis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Jul-Sep;25(3):293-302.
76. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CB, Souza JA, Gimenes MV, Macedo MT, et al. Transcatheter aortic valve implantation: results of the current development and implantation of a new Brazilian prosthesis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Jul-Sep;26(3):338-47.
77. Gaia DF, Palma JH, de Souza JA, Ferreira CB, Macedo MT, Gimenes MV, et al. Transapical mitral valve-in-valve implant: An alternative for high risk and multiple reoperative rheumatic patients. *Int J Cardiol*. 2011 Mar 23.
78. Gaia DF, Couto A, Breda JR, Ferreira CB, Macedo MT, Gimenes MV, et al. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation: a selection change? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012 Jul-Sep;27(3):355-61.

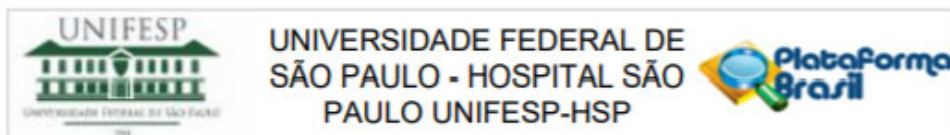
79. Gaia DF, Palma JH, de Souza JA, Ferreira CB, Macedo MT, Gimenes MV, et al. Transapical mitral valve-in-valve implant: an alternative for high risk and multiple reoperative rheumatic patients. *Int J Cardiol*. 2012 Jan 12;154(1):e6-7.
80. Gaia DF, Breda JR, Duarte Ferreira CB, Marcondes de Souza JA, Macedo MT, Gimenes MV, et al. New Braile Inovare transcatheter aortic prosthesis: clinical results and follow-up. *EuroIntervention*. 2015 Oct;11(6):682-9.
81. Gaia DF, Braz AM, Simonato M, Dvir D, Breda JR, Ribeiro GC, et al. Mitral implant of the Inovare transcatheter heart valve in failed surgical bioprostheses: a novel alternative for valve-in-valve procedures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Apr 1;24(4):514-20.
82. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 16;61(15):1585-95.
83. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Gunther RW, Autschbach R, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011 Jul 15;150(2):142-5.
84. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Cortinovia S, Mushtaq S, et al. Aortic annulus area assessment by multidetector computed tomography for predicting paravalvular regurgitation in patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation: A comparison with transthoracic and transesophageal echocardiography. *Am Heart J*. 2012 Oct;164(4):576-84.
85. Vasa-Nicotera M, Sinning JM, Chin D, Lim TK, Spyrt T, Jilaihawi H, et al. Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Aug;5(8):858-65.

86. Chin D. Echocardiography for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan;10(1):i21-9.
87. Doddamani S, Bello R, Friedman MA, Banerjee A, Bowers JH, Jr., Kim B, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: implications for the determination of aortic valve area. *Echocardiography.* 2007 Sep;24(8):860-6.
88. Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009 Feb;25(2):175-81.
89. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NR, Bertini M, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 Jan;3(1):94-102.
90. Gurvitch R, Webb JG, Yuan R, Johnson M, Hague C, Willson AB, et al. Aortic annulus diameter determination by multidetector computed tomography: reproducibility, applicability, and implications for transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Nov;4(11):1235-45.
91. Kiefer P, Gruenwald F, Kempfert J, Aupperle H, Seeburger J, Mohr FW, et al. Crimping may affect the durability of transcatheter valves: an experimental analysis. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jul;92(1):155-60.
92. van Nooten G, Ozaki S, Herijgers P, Segers P, Verdonck P, Flameng W. Distortion of the stentless porcine valve induces accelerated leaflet fibrosis and calcification in juvenile sheep. *J Heart Valve Dis.* 1999 Jan;8(1):34-41.

93. Mohammadi S, Baillot R, Voisine P, Mathieu P, Dagenais F. Structural deterioration of the Freestyle aortic valve: mode of presentation and mechanisms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Aug;132(2):401-6.
94. Willson AB, Webb JG, Gurvitch R, Wood DA, Toggweiler S, Binder R, et al. Structural integrity of balloon-expandable stents after transcatheter aortic valve replacement: assessment by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 May;5(5):525-32.
95. Gerstmeier J, Kutting M, Fujita B, Schuhback A, Arnold M, Borgermann J, et al. Dual source computed tomography based analysis of stent performance, its association with valvular calcification and residual aortic regurgitation after implantation of a balloon-expandable transcatheter heart valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017 Apr 1;24(4):506-13.
96. Delgado V, Ng AC, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J.* 2010 May;31(9):1114-23.
97. Schultz CJ, Weustink A, Piazza N, Otten A, Mollet N, Krestin G, et al. Geometry and degree of apposition of the CoreValve ReValving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 1;54(10):911-8.
98. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmueller JA, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention.* 2018 May 20;14(1):41-9.
99. Attaran S, Rogers T, Satler L, Thourani VH. Clinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves by 4DCT (Commentary). *Ann Thorac Surg.* 2018 Sep 21.

ANEXOS

ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do implante valvar aórtico transcater pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores.

Pesquisador: DIEGO FELIPE GAIA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58050116.1.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.679.724

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 1005/2016

O implante transcater de valva aórtica é um procedimento estabelecido para pacientes de alto risco. Não existe consenso a cerca do melhor método de avaliação pré e pós operatória tanto do anel aórtico como da prótese implantada. O objetivo deste é a avaliação pré e pós operatória do complexo valvar aórtico/prótese utilizando a tomografia computadorizada de múltiplos detectores com reconstrução tridimensional.

Objetivo da Pesquisa:

-Hipótese: Avaliação valvar transcater aórtica por tomografia computadorizada.

-Objetivo Primário: Avaliação retrospectiva da complexo valvar aórtico em pacientes submetidos ao implante transcater por tomografia computadorizada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no parecer inicial

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Mestrado, vinculado ao Departamento de Cirurgia, Campus Vila Clementino.

TIPO DE ESTUDO: Estudo retrospectivo de revisão de exames de tomografia computadorizada de

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.679.724

pacientes submetidos ao implante transcater de prótese aórtica utilizando a prótese Braile Inovare LOCAL: setor de imagem do Hospital São Paulo

PARTICIPANTES: Critérios de Inclusão • Pacientes submetidos a implante transcater de válvula aórtica utilizando a prótese Braile Inovare. • Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Critérios de Exclusão • Exames tecnicamente inadequados ou incompletos • Ausência de exame pré-operatório Protocolo de Aquisição e Reconstrução tridimensional por Tomografia computadorizada multislice (TCMS). Critério de Exclusão: • Exames tecnicamente inadequados ou incompletos • Ausência de exame pré-operatório

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encaminhamento de respostas de pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências apontadas no parecer inicial:

1- No cadastro CEP/UNIFESP foi informado que este projeto tem como objetivo acadêmico, mestrado. Entretanto, o nome do orientador é o mesmo do pesquisador responsável. Qual é o nome do aluno de mestrado? Lembramos que projeto com objetivo acadêmico de mestrado, devem ser submetidos em nome do aluno e não em nome do pesquisador. Após a aprovação do projeto, deverá ser solicitada a troca de pesquisador responsável, caso este não seja o aluno de mestrado.

2-O cronograma indica que parte do estudo já estará sendo iniciada antes da aprovação do protocolo. Será necessário adequar. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP.

3-Em relação ao TCLE: a)- todas as folhas devem ser numeradas (ex: 1/4, 2/4, etc.) as quais deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo participante da pesquisa no momento da aplicação do TCLE. ; b)- no item 8, a frase que informa sobre o dano pessoal ("Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito..."), não está adequada: a responsabilidade pela prestação de cuidados integrais de saúde pelo tempo que for necessário para o tratamento por danos não pode estar vinculada à comprovação de relação direta com a participação no estudo, devido à própria dificuldade prática em comprovar esse vínculo de imediato. Assim sendo, danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios, sofridos no decorrer da participação no estudo, devem ser acompanhados e tratados pelo pesquisador e seu patrocinador mesmo que ainda não seja estabelecido nexo causal. Solicita-se adequação – ou seja,

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.679.724

retirar o termo 'nexo casual'. 4- Rever a informação dada, no campo "Riscos", que indica que a pesquisa não pode causar riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar

algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a possibilidade de quebra de sigilo das informações dos prontuários poderia se configurar como um risco para os participantes e instituições envolvidas.

PENDENCIAS ATENDIDAS.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_486055.pdf	04/08/2016 09:56:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEv2.docx	04/08/2016 09:56:02	DIEGO FELIPE GAIA DOS SANTOS	Aceito
Outros	RespEtica.docx	04/08/2016 09:55:15	DIEGO FELIPE GAIA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	31/05/2016 13:07:21	DIEGO FELIPE GAIA DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.doc	20/03/2015 18:50:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TAVI CT etica.doc	20/03/2015 18:50:29		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.679.724

SAO PAULO, 13 de Agosto de 2016

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

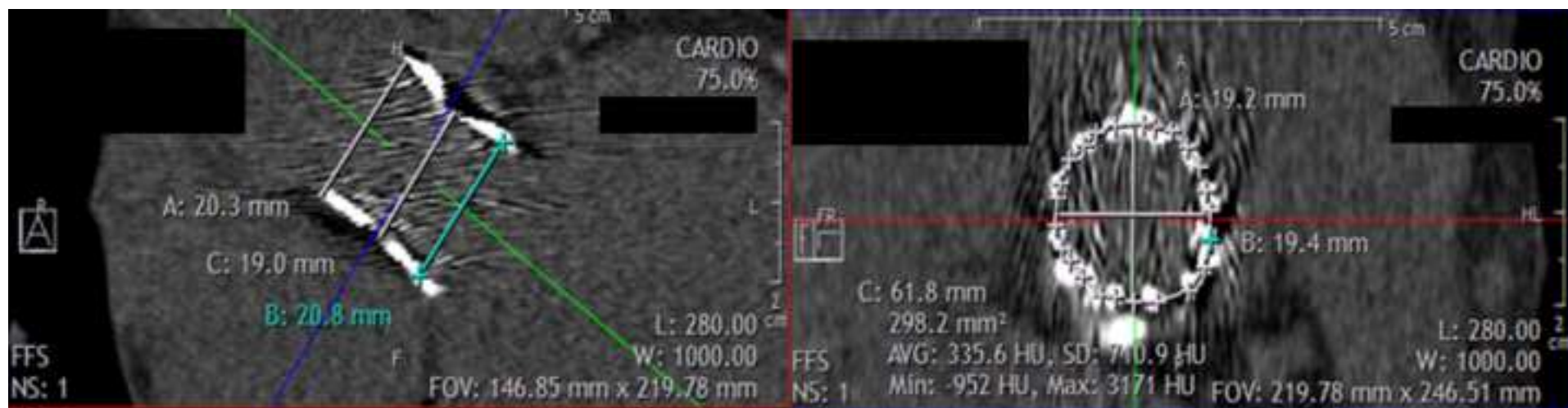
ANEXO 2. Cópia do artigo enviado para publicação

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery

Clinical and imaging assessment of transcatheter aortic valve replacement with the Inovare ProSeal with multislice computed tomography --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Clinical and imaging assessment of transcatheter aortic valve replacement with the Inovare ProSeal with multislice computed tomography
Article Type:	Original Article
Order of Authors:	Apoana Gomes Fiori Matheus Simonato Alfredo Eyer José Honório Palma Diego Felipe Gaia
Corresponding Author:	Matheus Simonato Federal University of Sao Paulo Sao Paulo, BRAZIL
Corresponding Author E-Mail:	registry@valveinvalve.com
Section/Category:	Valves
Manuscript Classifications:	Transcatheter valve therapy; Valve disease
Author Comments:	<p>January 15th, 2019</p> <p>Matthias Siepe, M.D. Editor-in-Chief, Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</p> <p>Dear Dr. Siepe,</p> <p>Please find enclosed our manuscript titled "Clinical and imaging assessment of transcatheter aortic valve replacement with the Inovare ProSeal with multislice computed tomography" that we would like to submit for publication in the Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery journal.</p> <p>Transcatheter aortic valve replacement is an established technique with over 15 years of experience. One of the major issues with the procedure was paravalvular leakage (PVL), associated to a mortality increase. The Braile Inovare ProSeal, second generation of the Braile Inovare, has synthetic fibers placed circumferentially in it, aiming to decrease the incidence and severity of PVL. Other factors that may impact PVL are device sizing, circularity and expansion, which were evaluated in this study through the use of multislice CT. In this paper, we have found a very low incidence of PVL, with no cases of PVL above mild in one year follow-up. Other hemodynamic parameters were also adequate. Additionally, we have shown that the device has preserved circularity and expansion in all cases, with adequate oversizing after a CT-based sizing protocol. We conclude that the device is able to decrease PVL, and further studies with increased numbers may confirm this finding in the future.</p> <p>The submitted manuscript is not under consideration elsewhere. None of the paper's contents have been previously published. All authors have read and approved the manuscript.</p> <p>Kind regards,</p> <p>Diego Gaia, MD, PhD Escola Paulista de Medicina - Federal University of Sao Paulo Rua Borges Lagoa, 1.080 - Cj 1201 Sao Paulo, SP, Brazil</p>

	Phone: +55 11 98698-1328 Email: drgaia@terra.com.br
Abstract:	<p>OBJECTIVES</p> <p>Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an established procedure for high-risk patients. The Braile Inovare Proseal was developed to reduce the incidence of paravalvular leakage (PVL). Our aim was to evaluate device performance and additionally pre- and post-operative aortic annulus and the transcatheter prosthesis using multislice computed tomography (MSCT).</p> <p>METHODS</p> <p>Patients were selected by a multidisciplinary heart team and referred for TAVR. MSCT was performed before and after surgery. Measurements of the aortic valve and prosthesis were conducted and correlated with the valve gradient and residual paravalvular leakage.</p> <p>RESULTS</p> <p>21 patients were selected for the protocol. Patients had a mean age of 79 years old and 38% were of female sex. Mean EuroSCORE II was $12.5\% \pm 10.8$. Mean gradient was also reduced from 45.8 ± 11.04 mmHg to 5.59 ± 2.61 mmHg and there were no instances of PVL worse than mild. There were no cases of coronary obstruction or procedural death. Circularity was present in all prostheses evaluated. Circularity indexes for the prostheses were: inflow 0.05 ± 0.03, middle third 0.03 ± 0.02 and outflow 0.03 ± 0.02. The mean distance between the prosthesis and the left and right coronary ostia were $14.8 \text{ mm} \pm 3.3$ and $17.3 \text{ mm} \pm 3$, respectively. The degree of oversizing was appropriate with a mean of $22.14\% \pm 6$.</p> <p>CONCLUSION</p> <p>Braile Inovare ProSeal transcatheter device has demonstrated good clinical results with low rates of PVL. MSCT was an adequate technique to evaluate device sizing and has demonstrated preserved expansibility and circularity in the evaluated cases.</p>



Clinical and imaging assessment of transcatheter aortic valve replacement with the Inovare ProSeal with multislice computed tomography

Apoana Gomes Fiori¹, Matheus Simonato¹, Alfredo Eyer², José Honório Palma¹,
Diego Felipe Gaia¹

¹Division of Cardiac Surgery and ²Department of Radiology, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Word count: 3,742 words

Abstract

OBJECTIVES: Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an established procedure for high-risk patients. The Braile Inovare Proseal was developed to reduce the incidence of paravalvular leakage (PVL). Our aim was to evaluate device performance and additionally pre- and post-operative aortic annulus and the transcatheter prosthesis using multislice computed tomography (MSCT).

METHODS: Patients were selected by a multidisciplinary heart team and referred for TAVR. MSCT was performed before and after surgery. Measurements of the aortic valve and prosthesis were conducted and correlated with the valve gradient and residual paravalvular leakage.

RESULTS: 21 patients were selected for the protocol. Patients had a mean age of 79 years old and 38% were of female sex. Mean EuroSCORE II was $12.5\% \pm 10.8$. Mean gradient was also reduced from 45.8 ± 11.04 mmHg to 5.59 ± 2.61 mmHg and there were no instances of PVL worse than mild. There were no cases of coronary obstruction or procedural death. Circularity was present in all prostheses evaluated. Circularity indexes for the prostheses were: inflow 0.05 ± 0.03 , middle third 0.03 ± 0.02 and outflow 0.03 ± 0.02 . The mean distance between the prosthesis and the left and right coronary ostia were $14.8 \text{ mm} \pm 3.3$ and $17.3 \text{ mm} \pm 3$, respectively. The degree of oversizing was appropriate with a mean of $22.14\% \pm 6$.

CONCLUSION: Braile Inovare ProSeal transcatheter device has demonstrated good clinical results with low rates of PVL. MSCT was an adequate technique to evaluate device sizing and has demonstrated preserved expansibility and circularity in the evaluated cases.

Introduction

Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an established technique supported by multiple clinical trials and an accumulated experience of over 15 years (1,2). In Brazil, the Braile Inovare (Braile Biomedica, Sao Jose do Rio Preto, SP, Brazil) has been available since 2009 (3). Even though initial results were encouraging, the several limitations of the first-generation devices required improvement. One of the major issues was a significant incidence of paravalvular leakage (PVL), associated to a mortality increase (4,5).

In the second generation of the Inovare, named Inovare ProSeal, synthetic fibers (similar to those used in embolization coils) were placed circumferentially in the inferior third of the device, aiming to reduce the incidence and severity of PVL. Initial results demonstrated success in reducing this complication (6).

Post-operative evaluation of a transcatheter implant is also fundamentally important, given that incompletely expanded prostheses may present with elevated gradients and leaflet geometry distortion, with an impact on long-term durability and also a plausible impact on the risk of PVL (7).

Our objective in this paper was to evaluate, through the use of multi-slice computed tomography (MSCT), the dimensions of the aortic annulus of patients planned to undergo TAVR with the Inovare Proseal device, correlating these dimensions with the size of the prostheses utilized. Additionally, we also aimed to determine the circularity and the degree of device

expansion after the implant, associating these with the presence of residual aortic regurgitation and the transvalvular gradient.

Methods

Patients underwent the proposed tomographic evaluation after informed consent. The current protocol was approved by the institutional review board of our university. These patients were selected by a multidisciplinary heart team, including cardiac surgeons, cardiologists, interventional cardiologists and anesthesiologists. Exclusion criteria were inability to undergo transesophageal echocardiography (TEE; e.g. esophageal stenosis, esophageal varices), technically inadequate CT and contraindicated CT (e.g. iodide allergy, renal failure). Other aspects considered were surgical risk, life expectancy and quality of life. All patients underwent planned double antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid 200 mg and clopidogrel 75 mg daily.

Post-operative complications were evaluated according to Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) criteria (8). Procedural success was defined as a correct implant, satisfactory hemodynamics, absence of significant transvalvular or paravalvular regurgitation and absence of major immediate complications.

MSCT was performed in the Department of Radiology of our institution with a 64-channel scanner (Brilliance 64, Philips, New Jersey, NJ, United States). Images were acquired with a collimation of 64 x 0.5 mm and a rotation time of 400 ms. Heart rate and blood pressure were

monitored before the test and a beta-blocker (oral metoprolol 50 to 100 mg) was utilized in patients without contraindications to their use and who had a heart rate of over 65 beats per minute. Images were acquired in inspiratory pause and after the administration of 90 to 120 mL of iodinated contrast (350 mg/mL) in the antecubital vein, with a speed of injection of 5 mL/s.

A long-axis view of the aortic annulus, similar to the TEE view, was obtained. Two orthogonal planes divide the long axis of the left ventricular outflow tract in parallel, and a third transverse plan divides the aortic annulus directly below the lowest insertion point of the three cusps to obtain a short-axis view of the annulus. The calcium score of the valve was also measured, aiming to evaluate the degree of valve calcification and to determine the most compromised cusp. An eccentricity index was utilized to determine the geometry of the annulus before the procedure using the short axis view. An eccentricity index equal to zero represents a perfect circle, whereas larger indexes represent a more ellipsoid geometry (9). The index is calculated by dividing the larger diameter of the annulus by the smaller one.

The following measures were obtained by the MSCT in the pre-operative setting: larger and smaller diameters of the aortic annulus; perimeter and area of the annulus; sinus of Valsalva; sinotubular junction; ascending aorta; height of the coronary ostia; and degree of calcification. The following measures were obtained by the MSCT in the post-operative setting: prosthesis diameter; circularity measured in the base, middle third and distal part of the prosthesis; and distance between prosthesis and left/right coronary ostia.

Images were analysed with the software OsiriX 10 (Pixmeo, Bernex, Switzerland) and TeraRecon (TeraRecon, Foster City, CA, United States). Statistical analysis was performed using SPSS 22 (IBM, Armonk, NY, United States).

Results

21 cases were performed in a hybrid operating room. Patients had a mean age of 79 years old and 38% were of female sex. In terms of comorbidities, over half of patients had diabetes and little over one third had pulmonary disease. The group was considered to be high risk by the heart team, with a mean EuroSCORE II of $12.5\% \pm 10.8$. Table 1 describes in detail the baseline characteristics of the cohort.

Successful implant was possible in all cases. There was no intra-operative mortality. 30-day mortality occurred in 3 cases (14.3%), with 2 cardiovascular deaths (9.5%). On follow-up, only one of the patients died due to a femoral fracture.

All patients received the Inovare ProSeal, with the following prosthetic sizes utilized: 1 22mm, 6 24mm, 6 26 mm, 7 28mm and 1 30mm. The selection of the device size took place through the measure of the aortic annulus, with oversizing based on valvular area and degree of calcification. The average calculated oversize was $22.14\% \pm 6$.

In terms of hemodynamics, there was a significant reduction in both maximum and mean gradients. Maximum gradient was decreased from 74.02 ± 23.4 mmHg to 12.14 ± 4.74 mmHg and

the mean gradient was also reduced from 45.8 ± 11.04 mmHg to 5.59 ± 2.61 mmHg. These results were preserved on follow-up (Figure 1). PVL was not common and there was no aortic regurgitation above mild (Figure 2).

There were no cases of third degree atrioventricular block or pacemaker need. There were no cases of major bleeding, major stroke, above stage 2 acute kidney injury or major vascular complications. There was no case of leaflet thrombosis or coronary obstruction.

Imaging Analysis

Tables 3 and 4 include the CT parameters evaluated in the pre- and post-operative setting. The anatomy of our patients was consistent with what is most commonly found, given that the left coronary ostium was slightly lower than the right coronary one. Additionally, the encountered parameters were within the indicated threshold, as it is recommended that the minimum distance between the annulus and the coronary ostium is at least 10 mm. The largest value for the left coronary artery was 14.3 mm and the lowest one was 9.8 mm. The largest value found for the right coronary artery was 14 mm and the lowest one was 10.5, well-within the required limits.

The circularity indexes for the prostheses were: inflow 0.05 ± 0.03 , middle third 0.03 ± 0.02 and outflow 0.03 ± 0.02 . Circularity, defined as up to 10% difference, was present in all prostheses evaluated (Figure 3). The mean distance between the prosthesis and the left and right coronary ostia were 11.5 mm and 12.4 mm, respectively. The expansion indexes were also recorded: inflow 0.87 ± 0.08 , middle third 0.76 ± 0.10 and outflow 0.94 ± 0.12 . Notably the outflow

is significant more expanded compared to other segments, reflecting the absence of expansion restriction (LVOT and annulus). All devices were expanded to the full labeled size.

We also observed that the left coronary artery is on average closer to the prosthesis than the right coronary artery (Table 3). This is compatible with the anatomy, as the right coronary artery is typically in a higher position than its left counterpart. Finally, some cases presented with a distance between the artery and the prosthesis below 10 mm. However, a sufficiently wide sinus of Valsalva may allow the implant in such cases, without leading to obstruction.

In terms of sizing, the relationship between the annulus and the chosen device demonstrate that the degree of oversizing was appropriate and within the expected and recommended range for the prosthesis, with a mean of $22.14\% \pm 6$. The correct prosthesis choice is reflected in a low degree of PVL and the absence of major complications, such as the rupture of the annulus, as this complication is not only associated to the degree of calcification but also to excessive oversizing.

Discussion

TAVR has become a viable alternative to aortic valvular disease in several degrees of risk. Initial clinical trials demonstrated good results in inoperable and high surgical risk patients. Further improvements in TAVR technology and procedural technique, and an increase in operator experience, lead to the expansion of the intervention to intermediate risk patients. Ongoing

randomized trials are evaluating TAVR in a low risk population, and results are expected within the next 2 years.

There are important considerations that will define the discussion behind the expansion of TAVR to more patients. One of them is device durability. Several factors play a role in the process of bioprosthetic leaflet degeneration, and it is possible that even the crimping of the transcatheter valve inside the delivery system may cause tissue damage associated to early dysfunction (10).

The final shape of the device, that is, its circularity and completeness of expansion may also negatively affect durability. Underexpanded devices may cause a reduction in effective orifice area and an increase in final gradients, leading to a shift in leaflet stress that may reduce durability. Lack of circularity after delivery may lead to the same theoretical issue through an analogous mechanism. The true meaning of these issues in humans remains to be known, but in experimental animals accelerated calcification and fibrosis has already been demonstrated (11,12).

Our analyses have shown that the studied devices had good expansion and no significant reduction of their circularity, in similar fashion to the reference balloon-expandable prosthesis in the market, the Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, United States). One study has found that the SAPIEN has a mean expansion index of 104.1%, compared to 94% (outflow) found in our study (13). Another study, however, has shown an expansion index of only 84%, substantially inferior to our findings (14). This variability may be due to different sizing protocols, and also due to differences in the prevalence of bicuspid valve between studies.

The smaller expansion of the Inovare was not associated to gradient elevation. However, our rate of atrioventricular block and annulus rupture in this initial series was zero. This, associated to the short profile of the device, could potentially mean that the decreased expansion would lead to a lesser degree of impingement in the conduction system.

In this series, we have also observed that middle third of the prosthesis presents with decreased expansion when compared to both inflow and outflow zones. This can be explained by the greater rigidity and calcification of the annulus, when compared to the left ventricular outflow tract and the sinus of Valsalva. This characteristic may be protective against annular rupture, a complication that we also did not have. On the other hand, it is possible that increased rigidity in the functional area of the device may lead to elevation in post-procedural gradients (15).

The comparison in the degree of eccentricity attained in the three zones was not different (inflow 0.05 ± 0.03 , middle third 0.03 ± 0.02 and outflow 0.03 ± 0.02), demonstrating that the lack of circularity of the annulus in relation to the left ventricular outflow tract and the sinus of Valsalva did not affect the prosthesis. Even in the setting of incomplete expansion, the device is capable of maintaining circularity. The same finding has been published by other authors (13). The eccentricity of the device may be correlated to the degree of PVL (14,16). New mechanisms of leak prevention, such as polytetrafluoroethylene (PTFE) skirts and embolization coils, may, alongside objectively reducing PVL by occupying small empty spaces of malapposition, avoid that structural deformities stemming from imperfect circularity cause such leaks. In our study, there were no leaks worse than mild.

It is also important to put our findings into perspective by comparing to self-expandable devices. One study demonstrated a lack of circularity in at least 50% of CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, United States) cases (17). However, it is still unclear of the clinical significance of this finding, as the CoreValve has similar clinical results to other devices without evidence of early degeneration (18).

Finally, in this series there was no evidence of leaflet thrombosis. Theoretically, poor expansion and leaflet coaptation may be predisposing factors to thrombosis, which has been described particularly in valve-in-valve cases (19).

Limitations

Limitations in this series include the reduced number of patients. Further studies with increased patients may confirm the initial results. Additionally, the length of follow-up does not allow long term speculation on durability. Finally, delayed recoil was not evaluated in this series, as the patients did not undergo immediate CT evaluation after the procedure. Nevertheless, the fact that we have found only mild hypoexpansion with highly circular prostheses indicates that recoil is unlikely.

Conclusions

The Braile Inovare ProSeal transcatheter device has demonstrated good expansibility, close to its nominal size when performing recommended oversizing. Additionally, MSCT evaluation

was an appropriate evaluation to determine sizing and has shown the adequate circularity of the device in multiple settings, leading to optimal hemodynamic performance and potentially good durability.

Figure Legends

Figure 1 – Maximum and mean gradient on thirty day and one-year follow-up. Substantial reduction in gradients is evident, with preserved results over time.

Figure 2 – Grading of paravalvular leakage (PVL) by echocardiography. No patient presented with PVL worse than mild on one-year follow-up.

Figure 3 – Example of documented circularity in a 20 mm Braile Inovare device with full expansion.

Figures

Figure 1

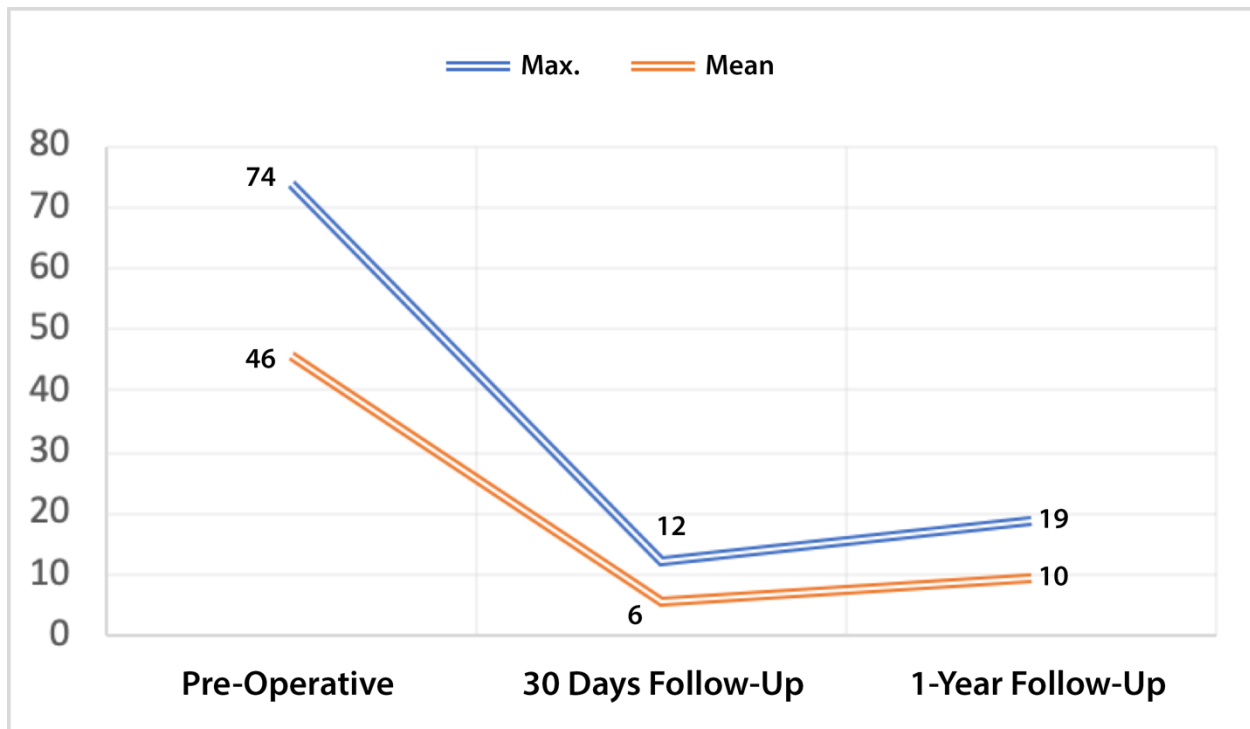


Figure 2

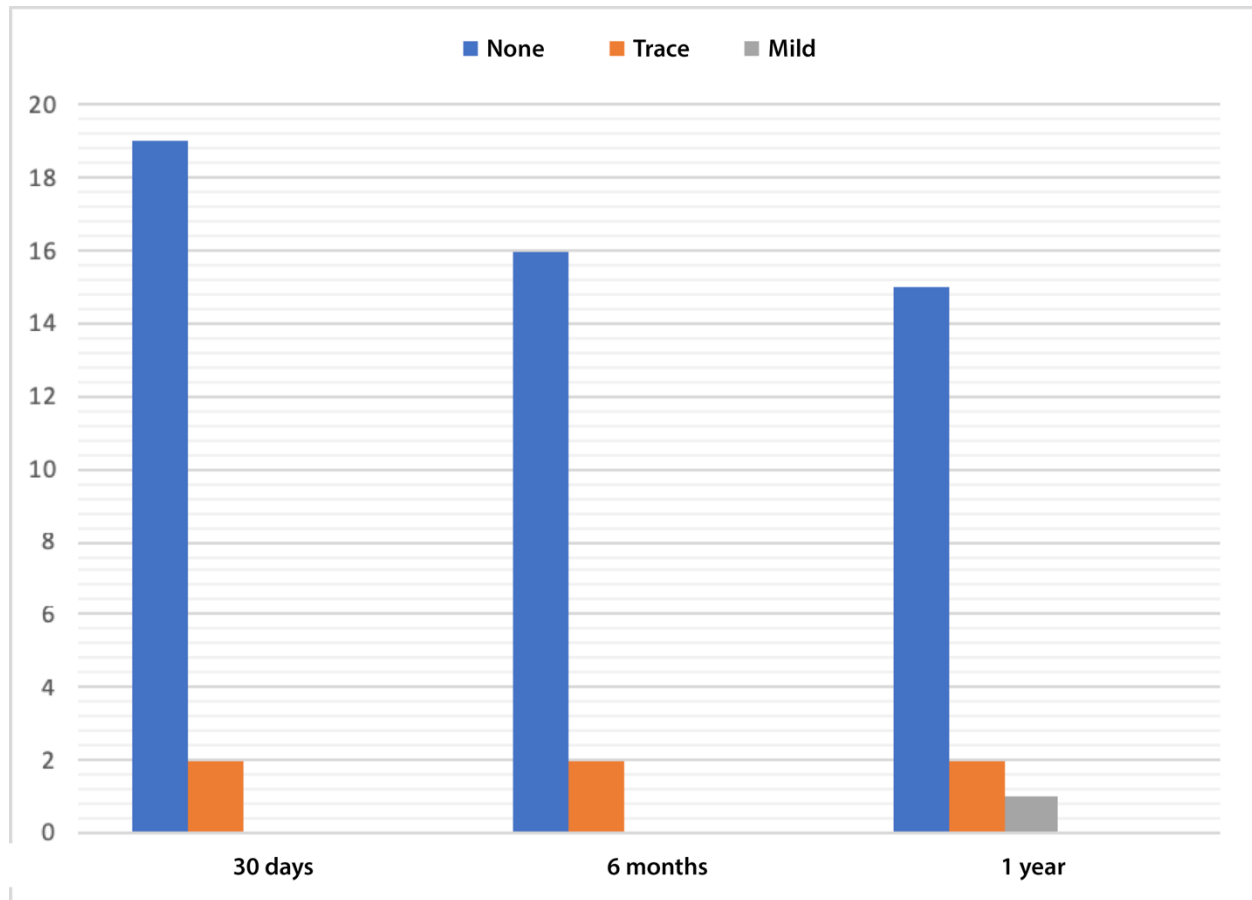
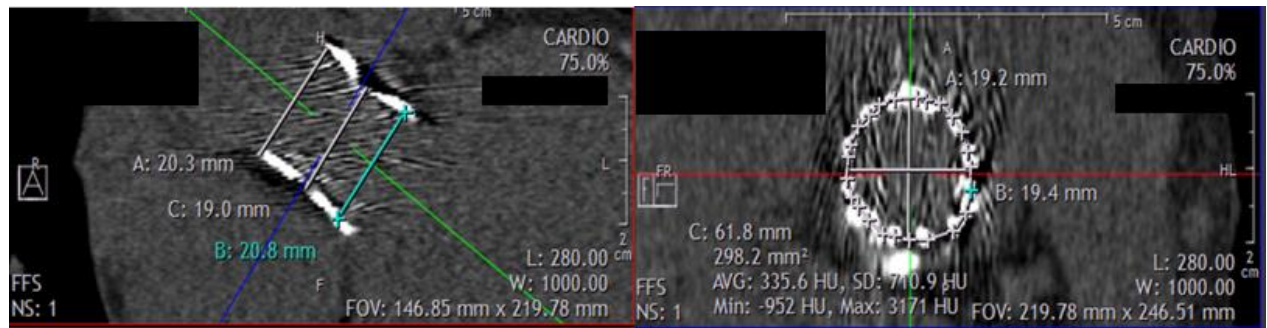


Figure 3



Tables

Table 1

Pre-procedural characteristics	n = 21
Age (years, mean/range)	79.1 (63-93)
Female sex (n, %)	8 (38.1)
Diabetes (n, %)	12 (57.1)
Glomerular filtration rate < 50 mL/min (mean \pm SD)	44,2 \pm 15,4
Stage V Chronic Kidney Disease (n, %)	0 (0)
Restrictive or obstructive pulmonary disease (n, %)	7 (33.3)
Atrial fibrillation (n, %)	5 (23.8)
NYHA class (n/%)	
II	2 (9.5)
III	11 (52.4)
IV	8 (38.1)
Comorbidities	
Coronary artery disease (n, %)	8 (38.1)
Prior myocardial infarction (n, %)	5 (23.8)
Peripheral artery disease (n, %)	12 (57.1)
Prior stroke (n, %)	6 (28.6)
History of cancer (n, %)	2 (9.5)
Porcelain aorta (n, %)	1 (4.8)
EuroSCORE II (%) (mean \pm SD)	12.5 \pm 10.8
Maximum gradient (mean \pm SD)	74.2 \pm 23.4
Mean gradient (mean \pm SD)	45.8 \pm 11
Left ventricular ejection fraction (mean \pm SD)	55.2 \pm 17.5

Table 2

Operative characteristics	n = 21
Procedural success (n, %)	21 (100)
Conversion to open heart surgery (n, %)	0 (0)
Need for resuscitation (n, %)	0 (0)
Need for cardiopulmonary bypass (n, %)	0 (0)
Dye volume (mL) (mean \pm SD)	47.6 \pm 11.4
Time to procedural completion (min) (mean \pm SD)	88.2 \pm 38.5
Post-dilation (n, %)	7 (33.3)

Table 3

	n=21
Pre-procedural CT parameters	
Left coronary height (mm) (mean \pm SD)	11.5 \pm 2.7
Right coronary height (mm) (mean \pm SD)	12.4 \pm 2.3
Annular area (mm ²) (mean \pm SD)	483.6 \pm 71.7
Calcium score (mean \pm SD)	3.3 \pm 0.6
Diameter sinus of Valsalva (mean \pm SD)	37.1 \pm 2.6
Diameter sinotubular junction (mean \pm SD)	32.9 \pm 3.2
Ascending aorta (mean \pm SD)	35.4 \pm 3.5
Post-procedural CT parameters	
Circularity index, inflow (mean \pm SD)	0.05 \pm 0.03
Circularity index, middle third (mean \pm SD)	0.03 \pm 0.02
Circularity index, outflow (mean \pm SD)	0.03 \pm 0.02
Expansion (nominal area/effective area), inflow (mean \pm SD)	0.84 \pm 0.08
Expansion (nominal area/effective area), middle third (mean \pm SD)	0.76 \pm 0.10
Expansion (nominal area/effective area), outflow (mean \pm SD)	0.94 \pm 0.12
Distance prosthesis – left coronary artery (mean \pm SD)	14.8 \pm 3.3
Distance prosthesis – right coronary artery (mean \pm SD)	17.3 \pm 3

References

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2016 Jun 7];363(17):1597–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961243>
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2016 Nov 27];364(23):2187–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103510>
3. Gaia DF, Breda JR, Duarte Ferreira CBN, Marcondes de Souza JA, Macedo MT, Gimenes MV, et al. New Braile Inovare transcatheter aortic prosthesis: clinical results and follow-up. *EuroIntervention* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Jun 7];11(6):682–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26499221>
4. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2016 Nov 27];374(17):1609–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514616>
5. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 3 [cited 2014 Feb 3];366(18):1686–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22443479>
6. Gaia D. Inovare Proseal: New Transcatheter Prosthesis Aiming Zero Leak. In: *EuroPCR 2017*. Paris; 2017.
7. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation* [Internet]. 2018 Jan 23 [cited 2018 Apr 21];137(4):388–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358344>
8. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2017 Aug 13];42(5):S45–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026738>
9. Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009 Feb 4 [cited 2019 Jan 12];25(2):175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18770012>
10. Kiefer P, Gruenwald F, Kempfert J, Aupperle H, Seeburger J, Mohr FW, et al. Crimping May Affect the Durability of Transcatheter Valves: An Experimental Analysis. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Jan 14];92(1):155–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718842>
11. van Nooten G, Ozaki S, Herijgers P, Segers P, Verdonck P, Flameng W. Distortion of the stentless porcine valve induces accelerated leaflet fibrosis and calcification in juvenile sheep. *J Heart Valve Dis* [Internet]. 1999 Jan [cited 2019 Jan 14];8(1):34–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096479>
12. Mohammadi S, Baillot R, Voisine P, Mathieu P, Dagenais F. Structural deterioration of

- the Freestyle aortic valve: mode of presentation and mechanisms. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Mar 10];132(2):401–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16872969>
13. Willson AB, Webb JG, Gurvitch R, Wood DA, Toggweiler S, Binder R, et al. Structural integrity of balloon-expandable stents after transcatheter aortic valve replacement: assessment by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Jan 14];5(5):525–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879812002488>
 14. Gerstmeier J, Kütting M, Fujita B, Schuhbäck A, Arnold M, Börgermann J, et al. Dual source computed tomography based analysis of stent performance, its association with valvular calcification and residual aortic regurgitation after implantation of a balloon-expandable transcatheter heart valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Jan 14];24(4):506–13. Available from: <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1093/icvts/ivw432>
 15. Simonato M, Azadani AN, Webb J, Leipsic J, Kornowski R, Vahanian A, et al. In vitro evaluation of implantation depth in valve-in-valve using different transcatheter heart valves. *EuroIntervention* [Internet]. 2016 Sep 18 [cited 2017 Aug 13];12(7):909–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639744>
 16. Delgado V, Ng ACT, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2019 Jan 14];31(9):1114–23. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq018>
 17. Schultz CJ, Weustink A, Piazza N, Otten A, Mollet N, Krestin G, et al. Geometry and degree of apposition of the CoreValve ReValving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Jan 14];54(10):911–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970902021X>
 18. Deutsch M-A, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmüller JA, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* [Internet]. 2018 May 20 [cited 2019 Jan 14];14(1):41–9. Available from: http://www.pcronline.com/eurointervention/134th_issue/8
 19. Abdel-Wahab M, Simonato M, Latib A, Golewski PJ, Allali A, Kaur J, et al. Clinical Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Jan 14];11(11):e006730. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571208>

